



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Académico Profesional de Ciencia de los Alimentos

Variabilidad en subpoblaciones peruanas del SNP
rs17817449 en el gen asociado a obesidad y masa grasa
- FTO

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Ciencia y
Tecnología de los Alimentos

AUTOR

Zorys Joana JIMÉNEZ ADRIANZÉN

ASESOR

Oscar ACOSTA CONCHUCOS

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Jiménez Z. Variabilidad en subpoblaciones peruanas del SNP rs17817449 en el gen asociado a obesidad y masa grasa - FTO [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Ciencias de los Alimentos; 2016.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Variabilidad en subpoblaciones peruanas del SNP rs17817449 en el gen asociado a obesidad y masa grasa-FTO”

Que presenta la Bachiller en Ciencia y Tecnología de los Alimentos:

ZORYS JOANA JIMÉNEZ ADRIANZÉN

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación ha obtenido la siguiente calificación:

Sobresaliente (17) DIECISIETE

en conformidad con la R.R. N.º 02058-R-08 del 21 de mayo del 2008 para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Título Profesional de Licenciado(a) en Ciencia y Tecnología de los Alimentos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 07 de diciembre de 2016.

Mirtha Roqué Alcarraz
Mg. Mirtha Roqué Alcarraz
Presidente

Yadira Fernández Jeri
Dra. Yadira Fernández Jeri
Miembro

Cynthia Giovanna Esquerre Huallpa
Mg. Cynthia Giovanna Esquerre Huallpa
Miembro

Nelson Bautista Cruz
Q.F. Nelson Bautista Cruz
Miembro

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú
Telfs.: (511) 328-4737 / 328-4739 Fax: (511) 619-7000 anexo 4819 Ap. Postal 4559 - Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>

ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification

N° BR233285



DEDICATORIA

Dedico este trabajo de tesis a Dios, mi familia, mi asesor y amigos por tenerme paciencia, brindarme la fuerzas, guía y apoyo necesario e incondicional día a día para concretar una meta esencial para mi crecimiento y formación profesional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por brindarme vida, fuerza y sabiduría para poder afrontar nuevos retos, y lograr culminar los proyectos, para así alcanzar metas propuestos a corto y largo plazo.

A mi asesor de tesis, Mg Oscar Acosta Conchucos

Por la orientación, tiempo, confianza, esmero, comprensión y paciencia que hizo posible concluir este trabajo de investigación.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Por brindarme la confianza y facilidad de utilizar las muestras de Lima y Puno de su banco de ADN.

A mi familia

Especialmente a mi padre Alfonso Jiménez (Q.D.P.), quien me enseñó a ser perseverante a pesar de los contratiempos y obstáculos que encontremos en cada paso de la vida; a mi madre Carmen R. Adrianzén por su comprensión, paciencia, sabios consejos y apoyo incondicional, a mi hermano Joan porque es mi impulso a seguir adelante, ya que al ser su hermana mayor debo brindarle el ejemplo a seguir durante toda mi vida.

A los amigos que se fueron sumando en cada etapa de mi vida

Por brindarme apoyo y buenos consejos que ayudaron a manejar situaciones en un intervalo de tiempo y espacio definido a lo largo de mi vida.

Al Vicerrectorado de Investigación de la Universidad

Por el apoyo económico a esta investigación mediante el Fondo de Promoción de Trabajo de Tesis de Pregrado.

ABERVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

FTO: Fat mass and obesity associated gene (gen asociado a obesidad y masa grasa).

GWAS: Genome-wide association study (Estudios de asociación de genoma a gran escala).

H-W: Hardy – Weinberg.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IOTF: International Obesity TaskForce (Grupo Internacional de Trabajo en Obesidad).

LD: Linkage disequilibrium (Desequilibrio de ligamiento).

NCBI: National Center for Biotechnology Information.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Polymerase chain reaction (Reacción en cadena polimerasa).

RFLP: Restriction fragment length polymorphism (Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción)

SNP: single nucleotide polymorphim (Polimorfismo de nucleótido simple).

2OG: 2-oxoglutarato

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 POBLACIÓN	7
2.2 SUBPOBLACIÓN	7
2.3 ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN)	8
2.4 GEN	9
2.5 GENOTIPO	9
2.6 ALELO	9
2.7 LOCUS.....	10
2.8 POLIMORFISMO DE NUCLEOTIDO SIMPLE (SNP).....	10
2.9 EQUILIBRIO DE HARDY – WEINBERG	11
2.10 OBESIDAD	12
2.11 DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD Y SUS MÉTODOS DE EVALUACIÓN.....	14
2.11.1 EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	15
2.12 GENÉTICA DE LA OBESIDAD.....	17
2.13 GEN FTO Y OBESIDAD.....	21
III. MATERIALES Y MÉTODOS	25
3.1 MATERIALES	25
3.1.1 MUESTRAS BIOLÓGICAS	25
3.1.2 MATERIALES, REACTIVOS Y OTROS.....	26
3.2 MÉTODO.....	26
3.2.1 GENOTIPIFICACIÓN	26
3.2.1.1 OBTENCIÓN DE MUESTRAS	26
3.2.1.2 AMPLIFICACIÓN DE ADN.....	26
3.2.1.3 RESTRICCIÓN.....	28
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29

3.3.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	29
3.3.2	ESTADÍSTICA COMPARATIVA	29
IV.	RESULTADOS.....	30
4.1	FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS	32
4.2	CÁLCULO PARA EVALUAR EL EQUILIBRIO DE HARDY- WEINBERG.....	34
4.3	ANÁLISIS CON OTRAS POBLACIONES DEL MUNDO	35
VI.	DISCUSIÓN.....	48
VII.	CONCLUSIONES.....	58
VIII.	RECOMENDACIONES	59
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
X.	ANEXOS	72

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue establecer la distribución de las frecuencias genotípica y alélicas del SNP rs17817449 en el gen FTO en diferentes subpoblaciones peruanas. Para el propósito, se evaluó al SNP rs17817449 utilizando la técnica PCR-RFLP para 173 muestras de ADN genómico de las subpoblaciones de Lima ciudad (49,1 %), Huarochirí-Lima (9,8 %), Calca-Cusco (10,4 %), y Puno (30,7 %).

Las frecuencias genotípicas en la muestra global fueron: T/T = 87,9 %, G/T = 10,4% y G/G = 1,7 %. En las subpoblaciones los resultados fueron: Lima ciudad T/T = 81,2%, G/T = 16,5 % y G/G = 2,4 %; en Huarochirí-Lima T/T = 100 %; en Calca-Cusco T/T = 100 % y en Puno T/T = 90,6 %, G/T = 7,5% y G/G = 1,9 %. Las frecuencias genotípicas de la muestra global, Lima y Puno se encontraron en equilibrio Hardy – Weinberg. En la muestra total, las frecuencias de los alelos fueron: T = 93,1 % y G = 6,9 %. En las subpoblaciones los resultados fueron: Lima ciudad T = 89,4 % y G = 10,6 %; en Puno T = 94,3 % y G = 5,7 %, en Huarochirí-Lima y Calca-Cusco T = 100 %.

En general, no existen diferencias para el SNP rs17817449 del gen FTO en las subpoblaciones estudiadas, encontrándose una baja frecuencia de la variante G, asociada a la obesidad y masa grasa, y esto puede tener implicancias en la seguridad nutricional del país.

Palabras clave: Obesidad, SNP, Gen FTO, rs17817449.

ABSTRACT

The aim of the research was to establish the distribution of genotype and allele frequencies of rs17817449 SNP of the FTO gene in different Peruvian subpopulations. The analysis was performed using 173 DNA samples from subpopulations of Lima (49,1%), Huarochirí-Lima (9,8%), Calca-Cusco (10,4%) and Puno (30,7%). PCR-RFLP method was applied to evaluate the SNP rs17817449.

The genotype frequencies in the overall sample were: T / T = 87,9%, G / T = 10,4% and G / G = 1,7%. Subpopulations in the results were: Lima T / T = 81,2%, G / T = 16,5% and G / G = 2,4%; in Huarochirí-Lima T / T = 100%; Cusco Calca-T / T = 100% and Puno T / T = 90.6%, G / T = 7,5% and G / G = 1,9%. Genotype frequencies of the overall sample, Lima and Puno were found in Hardy-Weinberg equilibrium. In the total sample, the allele frequencies were: T = 93,1% and G = 6,9%, and the subpopulations were: Lima, T = 89,4%, G= 0,6%; Puno, T = 94,3%, G=5,7%, and Huarochirí-Lima and Cusco Calca, T=100%.

In general, there is no difference for the SNP rs17817449 in the FTO gene among subpopulations studied, finding a low frequency of variant G, associated with fat mass and obesity, with implications in the nutritional security in the country.

Key words: Obesity, SNP, Gen FTO, rs17817449.

I. INTRODUCCIÓN

Desde 1980, la obesidad se ha triplicado en todo el mundo. En el 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso; en el 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que 400 millones de personas son obesas en el mundo, con la tendencia a aumentar a 700 millones para el año 2015 ¹. Además, se estima que para el 2030, habrá más de 2.16 mil millones de personas con sobrepeso y 1.12 mil millones de personas obesas².

En los países con economías en transición e incluso en determinadas áreas urbanas de los países en desarrollo, el aumento progresivo de la obesidad se ha descrito como un problema emergente en los últimos años³.

En el Perú, el estado nutricional de la población ha tenido un cambio gradual, pues coexisten diferentes formas de malnutrición como la desnutrición crónica, el sobrepeso y la obesidad. Entre estos la obesidad y el sobrepeso han aumentado en forma progresiva, ya que el exceso de peso afecta a uno de cada cuatro niños entre 5 a 9 años; dos de cinco adultos jóvenes; dos de tres adultos, y uno de cada tres adultos mayores⁴. Actualmente, 8 de cada 10 peruanos considera que la obesidad es un grave o muy grave problema del país, según la encuesta del Instituto Integración y su último reporte sobre el sector salud más de la mitad de peruanos (58%) tienen exceso de peso, mostrando además un ranking sobre el porcentaje poblacional de obesos en los países de Latinoamérica, el cual ubica a México en el primer lugar con un 28,1% de obesos que conforman su población y al Perú en el sexto lugar con

un 21,1%, lo cual constituye una realidad alarmante (anexo N°6)⁵. Teniendo en cuenta estas cifras a nivel mundial, la OMS y el Grupo Internacional de Trabajo en Obesidad (IOTF) han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI^{1, 6, 7, 8}.

Tradicionalmente la obesidad siempre se le habrá vinculado a los estilos de vida sedentarios con una alimentación rica en alimentos energéticos, pero actualmente se conoce que la obesidad es una enfermedad compleja y multicausal, en la que inciden factores conductuales, ambientales, culturales, socioeconómicos, metabólicos y genéticos⁹.

Los factores genéticos también pueden estar implicados, aproximadamente entre un 40-70%.^{10, 11}. Pero a pesar de los avances, todavía el conocimiento es limitado acerca del mecanismo por el cual los genes influyen y pueden contribuir a desarrollar una susceptibilidad a esta condición física¹².

Lo preocupante de esta situación o condición físico - metabólica es que en los estudios de los últimos años se ha revelado que no solo se trata de una condición estética, sino que la obesidad se asocia a un mayor riesgo de varias enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Por lo tanto, la obesidad se ha convertido en el principal problema de salud en el mundo y del siglo XXI⁹.

El interés de enfocar los estudios en la obesidad y sus causas genéticas radica en un aporte tecnológico, ya que diversos estudios de asociación de genoma a gran escala (GWAS por sus siglas en inglés) han demostrado y replicado que

el gen asociado a obesidad y masa grasa (gen FTO) es uno de los que tiene un mayor efecto sobre la susceptibilidad a la obesidad e incremento del índice de masa corporal (IMC) en poblaciones de ancestros europeos. En general, la evidencia y el soporte científico de esta asociación es significativa, para extrapolarla, a otras poblaciones del mundo¹².

Los estudios actuales señalan que la asociación más fuerte entre el gen FTO y la obesidad e incremento del índice de masa corporal (IMC) corresponden a SNPs intrónicos, que podrían tener un efecto sobre la regulación de la expresión del gen FTO y/o de genes cercanos^{13, 14, 15}.

Entre las mutaciones por el cambio de un solo nucleótido, se han identificado los SNPs rs9939609, rs1421085 y rs17817449^{13, 16, 17, 18, 19}, los cuales se encuentran dentro de una región de 20 kb formando un fuerte desequilibrio de ligamiento (LD)^{20, 21, 22}.

El mecanismo de acción del gen FTO se relaciona con la coactivación de factores nucleares y la interacción con otros genes que implican no solo susceptibilidad a la obesidad sino también sensibilidad a los nutrientes, regulación de la traducción y el crecimiento en general^{8,9}. Un aspecto importante es la sobreexpresión del FTO, que conlleva cambios en el consumo de alimentos^{25, 26}.

Uno de los SNP más estudiados en el gen FTO es la variante rs17817449, según el meta análisis de GWAS, este SNP se ha asociado a obesidad y otros rasgos ligados (índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y la masa grasa) considerando ancestros de poblaciones africanas, europeas,

asiáticas incluyendo también a hispanos²⁷.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo general Evaluar la variabilidad en subpoblaciones peruanas del SNP rs17817449 en el gen FTO, gen asociado a obesidad y masa grasa, cuyos objetivos específicos son determinar las frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G), las frecuencias alélicas (G y T) del SNP rs17817449 en el gen FTO en subpoblaciones peruanas y establecer diferencias o similitudes del SNP rs17817449 en el gen FTO entre las subpoblaciones estudiadas, y con otras poblaciones del mundo.

La hipótesis planteada es que existen diferencias entre las subpoblaciones peruanas respecto a la variabilidad del SNP rs17817449 en el gen FTO, asociado a obesidad y masa grasa.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 POBLACIÓN

En genética de poblaciones la población se define como la unidad local de apareamiento, ya que los cambios en las frecuencias alélicas ocurren dentro de estas unidades limitadas y pueden dar lugar a la evolución de los caracteres adaptativos. Es decir, una población es el conjunto de individuos de la misma especie que viven en un lugar geográfico determinado (nicho ecológico) y que real o potencialmente son capaces de cruzarse entre sí, compartiendo un acervo común de genes. (poza de genes o “pool” génico), además de ser entidades muy complejas^{28, 29, 30}.

2.2 SUBPOBLACIÓN

Son unidades locales definidas en un espacio geográfico finito, las cuales se denominan generalmente poblaciones locales, subpoblaciones o, simplemente, poblaciones. Normalmente, en una población, los miembros de una especie se distribuyen de manera desigual. La subdivisión de las poblaciones se debe a menudo a factores del entorno. En principio, el tamaño de una población no es infinitamente grande ni tampoco permanece constante. Estadísticamente cada subpoblación se llama estrato y en cada una de ellas se lleva a cabo un muestreo aleatorio simple para formar en conjunto una muestra global representativa. La estrategia de trabajar con subpoblaciones, en un estudio genético poblacional, consiste en

reducir el error estándar cuando las poblaciones son muy heterogéneas^{31, 32}.

2.3 ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO (ADN)

ADN, o ácido desoxirribonucleico, es el material genético hereditario en los seres humanos y casi todos los otros organismos. Casi todas las células en el cuerpo de una persona tienen el mismo ADN. La mayor parte del ADN se encuentra en el núcleo de la célula (donde se llama ADN nuclear), pero una pequeña cantidad de ADN también se puede encontrar en las mitocondrias (donde se llama el ADN mitocondrial o ADNmt). La información en el ADN se almacena como un código compuesto por cuatro bases químicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). El ADN humano se compone de alrededor de 3 mil millones de bases, y más de 99 por ciento de esas bases son los mismos en todas las personas. El orden o la secuencia de estas bases determina la información disponible para la construcción y el mantenimiento de un organismo³³.

Las bases nitrogenadas del ADN se emparejan entre sí, A con T y C con G, para formar unidades llamadas pares de bases. Cada base está unido a una molécula de azúcar y una molécula de fosfato que en conjunto se llaman nucleótido. Una de las características más notables del ADN es su capacidad de replicarse, cuyo objetivo es el de conservar la información genética. La representación estructural del ADN es una hebra de doble hélice, la cual sirve como un modelo para la duplicación de la secuencia de bases y permite tener una copia exacta del ADN^{31, 33}.

2.4 GEN

Es una secuencia lineal de nucleótidos de ADN que constituye una unidad de información³⁴, también conocida como la unidad de material hereditario. Este fragmento generalmente ADN (salvo en algunos virus que es ARN), que lleva la información para un carácter. Corresponde a lo que Mendel denominó factor hereditario^{35, 36, 37}.

2.5 GENOTIPO

Es el conjunto de los genes que existen en el núcleo celular y detalla la composición alélica específica de cada individuo haciendo referencia al total de su genoma o, más comúnmente, a un gen determinado o a un conjunto de genes. Dependiendo la composición de sus alelos pueden ser homocigoto (diploide que lleva alelos idénticos en uno o más loci génicos) y heterocigoto (para un gen dado tiene en cada cromosoma homólogo un alelo distinto)^{28, 32, 36}.

2.6 ALELO

Se define como alelo a cada una de las formas de expresión de un gen, las múltiples variaciones de un gen o secuencia de ADN en la población. Cada individuo es portador de 2 alelos, uno en cada copia del cromosoma, que se heredan del padre y madre de manera independiente. Cada par de alelos conformará un genotipo^{28, 37,76}, un gen (A) puede modificarse mediante mutaciones que dan lugar a la aparición de dos o más formas alélicas de dicho gen (A1, A2,...An), denominadas alelos o alelomorfos. Se conocen generalmente varias

formas alélicas de cada gen, la más abundante se denomina alelo silvestre y las otras variantes alélicas se conoce como alelos mutantes^{35,36}. Los individuos con los 2 alelos idénticos se denominan homocigotos y los que tienen diferentes alelos, heterocigotos⁷⁶.

2.7 LOCUS

Es el sitio que ocupa el gen o alelo en el cromosoma. Su denominación en plural es loci^{28, 36}. En cada cromosoma homólogo los genes que contienen información para el mismo carácter ocupan el mismo locus, aunque puede suceder que se trate de alelos distintos. Para el par de alelos (A, a) se pueden presentar tres posibilidades: AA, Aa y aa³⁵.

2.8 POLIMORFISMO DE NUCLEOTIDO SIMPLE (SNP)

Dentro de las variaciones del ADN entre los individuos, los SNP que consisten en el cambio de una base nitrogenada, adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G), se encuentran presentes en al menos en el 1% de la población. Este tipo de variación genética son la forma más simple y común, las cuales pueden resultar en cambios funcionales de la proteína, influenciar la actividad del promotor de un gen modificando así la expresión génica, la conformación y estabilidad del ARNm, así como la localización celular del mensajero y/o proteína. Los SNP son responsables de la diversidad fenotípica entre los individuos, también son responsables de las diferentes respuestas a fármacos, así como la predisposición a enfermedades o el desarrollo de susceptibilidad a

expresar trastornos metabólicos dependiendo la interacción con el ambiente^{37, 76}.

Un polimorfismo se caracteriza porque diferentes individuos presentan distintos nucleótidos o variantes en una posición concreta del genoma, que se denomina locus. A cada posible variante se le denomina alelo. Si se trata de un SNP, serán 2 los posibles alelos en un locus: por ejemplo, el cambio de T por G (T > G) en el SNP rs17817449 del gen FTO^{57, 76}.

2.9 EQUILIBRIO DE HARDY – WEINBERG

En genética de poblaciones, el principio de Hardy-Weinberg (HW) (también equilibrio de Hardy-Weinberg o ley de Hardy-Weinberg) es un principio básico de poblaciones, el cual establece que la composición genética de una población permanece en equilibrio mientras no actúe la selección natural ni ningún otro factor y no se produzca ninguna mutación (es decir, donde los individuos se aparean al azar), de gran tamaño y donde todos los individuos son igualmente variables y fecundos, el proceso de la herencia, por sí mismo, no cambia las frecuencias alélicas ni genotípicas de un determinado locus ^{38,39}.

El modelo sobre el equilibrio de Hardy-Weinberg se emplea como hipótesis nula, y el constatar desviaciones significativas de lo esperado según el modelo es indicio que no se ajusta a lo asumido por el modelo ^{38,40}.

En el caso más sencillo, con un locus con dos alelos A y a, con frecuencias alélicas de p y q respectivamente, el equilibrio H-W predice que la frecuencia genotípica para el homocigoto dominante AA es p^2 , la del heterocigoto Aa es $2pq$ y la del homocigoto recesivo aa, es q^2 . El principio de Hardy-Weinberg es una expresión de la noción de una población que está en "equilibrio genético" ³⁹.

2.10 OBESIDAD

Diferentes epidemias han azotado nuestro planeta durante el transcurso de las últimas décadas, hoy en día, la OMS ha declarado a la obesidad como la epidemia del siglo XXI. Esta decisión se debe al gran incremento y las cifras alarmantes de casos de obesidad que han venido reportando diversas organizaciones de la salud, este hecho ha generado preocupación en la población mundial y ha despertado el interés de los investigadores del sector salud para estudiar sus orígenes y las patologías relacionadas con esta condición metabólica^{1, 6, 7, 8}. Según la Organización Mundial de la Salud la obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.¹

Estudios también han determinado que la obesidad es una enfermedad metabólica compleja, la cual tiene origen multifactorial^{9, 10, 11}. Lo preocupante de la obesidad es que al ser una condición metabólica ha demostrado estar asociada, mediante diversos estudios, con un mayor riesgo de varias enfermedades crónicas no contagiosas, como

enfermedades cardiovasculares, principalmente cardiopatía y accidente cerebrovascular; la diabetes tipo 2; los trastornos del aparato locomotor (en especial la osteoartritis), y algunos cánceres (endometrio, mama y colon); dificultad respiratoria, mayor riesgo de fracturas, hipertensión y resistencia a la insulina⁹.

Tradicionalmente describir la causa fundamental de la obesidad y el sobrepeso se relacionaba solo con un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas, ya sea porque en el mundo se produce un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos que son ricos en grasa, sal y azúcares, pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes saludables. Además, se relacionan con un descenso en la actividad física como resultado de la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, incluyendo los nuevos modos de desplazamiento y de una creciente urbanización. Describiendo así solo a los factores conductuales, ambientales, culturales, socioeconómicos y metabólicos que todos solíamos conocer^{1, 9, 41, 42}. Sin embargo, en la actualidad conociendo que todas las funciones fisiológicas de los organismos vivos e incluso que la propia diferencia entre individuos están dictadas por la información genética contenida en el ácido desoxirribonucleico (ADN) se han hecho estudios de asociación de genoma a gran escala (GWAS) para encontrar genes asociados con esta condición metabólica, ya que existe una amplia evidencia en cuanto a que la especie humana que vive hoy día en este mundo rodeada de avances tecnológicos estaba perfectamente adaptada para sobrevivir en

las etapas de la era prehistórica como cazadores-recolectores, pareciendo ser que nuestro genoma evolucionó progresivamente bajo las presiones de un medio ambiente donde las oportunidades para conseguir alimentos eran escasas y muy difíciles^{44, 46}.

Estos hechos parecen indicar que, muy al principio de nuestra etapa evolutiva, genes específicos fueron seleccionados para asegurar la supervivencia de nuestra especie, los cuales se han denominado, al menos en el caso de los humanos, genes susceptibles al desarrollo de la obesidad, o genes ahorradores “thrifty genes”^{44, 46}. Estos genes ahorradores son secuencias de ADN que codifican y dan la orden para la síntesis o transcripción de proteínas, y se dividen en segmentos denominados alelos. Tomando en cuenta los tipos más generales de alteraciones genómico-hereditario, la obesidad se describe como una de las enfermedades poblacionales de origen poligénico, complejo, común y altamente prevalentes^{44, 45} con factores genéticos y/o genes que causarían susceptibilidad de los individuos para desarrollar esta condición físico-metabólica¹².

2.11 DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD Y SUS MÉTODOS DE EVALUACIÓN

La obesidad según la OMS, se clasifica fundamentalmente en base al índice de masa corporal (IMC)¹.

2.11.1 EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El índice de masa corporal es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Este método fue desarrollado por el matemático belga Adolphe Quetelet en el siglo XIX bajo la fórmula $IMC = \text{kg} / \text{m}^2$, esto es el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Con ayuda de esta fórmula la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece criterios para diferentes valores de este parámetro para la población, teniendo en cuenta si son adultos, niños o niñas¹.

IMC EN EL CASO DE ADULTOS

La OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación:

- Sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- Obesidad: IMC igual o superior a 30.

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla como un valor aproximado porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas¹.

EL IMC EN EL CASO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES

En el caso de los niños, es necesario tener en cuenta la edad al definir el sobrepeso y la obesidad¹.

NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

En el caso de los niños menores de 5 años, el sobrepeso y la obesidad se definen de la siguiente manera:

- El sobrepeso, se estima con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS (Tabla de peso para la edad, anexo N°1 y tabla de IMC para la edad, anexo N°2)¹; y
- La obesidad, se estima con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS (Tabla de peso para la edad y tabla de IMC para la edad)¹¹.

NIÑOS DE 5 A 19 AÑOS

En el caso de los niños de 5 a 19 años, el sobrepeso y la obesidad se definen de la siguiente manera:

- El sobrepeso es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS, y

- La obesidad es mayor que dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS (anexo N° 3)¹.

2.12 GENÉTICA DE LA OBESIDAD

Las funciones fisiológicas de todo organismo vivo e incluso la propia diferencia entre individuos están dictadas por la información genética contenida en el ácido desoxirribonucleico (ADN)⁴³.

Cada molécula de ADN contiene numerosos genes que en conjunto constituyen lo que conocemos como genoma. Las características visibles en un individuo (fenotipo) son la suma de la interacción de factores intrínsecos (genotipo) y extrínsecos (medio ambiente). La molécula de ADN es la base de la herencia y marca la individualidad, en cuanto a permitir cambios estables transmisibles (mutaciones), jugando así un papel primordial en el proceso de evolución⁴³.

Existe una amplia evidencia de que la especie humana que vive hoy día en este mundo rodeada de avances tecnológicos estaba perfectamente adaptada para sobrevivir en las etapas de la era prehistórica como cazadores-recolectores. Parece ser que nuestro genoma evolucionó progresivamente bajo las presiones de un medio ambiente donde las oportunidades para conseguir alimentos eran escasas y muy difíciles⁴⁴,

⁴⁶.

Las necesidades de sobrevivir dictaron que en la especie humana se integraran aspectos adaptativos que determinaron la aparición y el desarrollo del tejido adiposo, como un medio para almacenar grasa en los adipocitos y asegurar en lo posible la supervivencia ante períodos de hambruna y privación que siempre han azotado al planeta en que vivimos^{44, 46}.

Estos hechos parecen indicar que, muy al principio de nuestra etapa evolutiva, genes específicos fueron seleccionados para asegurar la supervivencia de nuestra especie, específicamente durante largos y difíciles períodos de escasez, estos genes específicos que interactúan con el medio ambiente cuidadosamente diseñados para almacenar energía y asegurar una reserva suficiente para garantizar la supervivencia de la especie en cuestión, principalmente en períodos de escasez de alimentos, se han denominado, al menos en el caso de los humanos, genes susceptibles al desarrollo de la obesidad, o genes ahorradores “thrifty genes” ^{44, 46}.

Entender que la clave de la herencia se encuentra en el núcleo celular que contiene 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Estos cromosomas son grandes unidades lineales que se dividen en locus o regiones, que contienen lo más importante a considerar: los genes (genoma). Estos genes son secuencias de ADN que codifican y dan la orden para la síntesis o transcripción de proteínas (transcriptoma), y se dividen en segmentos denominados alelos^{44, 45}.

La comprensión las posibles causas genéticas de la obesidad requiere el discernimiento de los tres tipos más generales de alteraciones hereditarias que comprenden: a) las enfermedades en donde un solo gen es el alterado como son la fibrosis quística o la hemofilia; b) las aberraciones cromosómicas cuya representatividad se manifiesta por el ejemplo del síndrome de Down; y c) las enfermedades asociadas a uno o varios SNPs, los cuales son altamente prevalentes y sobresaliendo la obesidad como el arquetipo de este padecimiento^{44,45}.

La búsqueda de genes que predisponen a la obesidad se ha dividido en 2 estrategias generales: A) La búsqueda de alteraciones en humanos en un gen específico que ha demostrado expresar o bloquear la expresión de un producto alterado en modelos roedores causando obesidad, mediante la asociación con personas obesas vs. delgadas, diabéticas vs. normoglicémicas, para determinar si la alteración observada en esos modelos animales está presente en los humanos enfermos y ausente en los sanos, como causa del padecimiento⁴⁵ y B) El segundo enfoque proviene de reclutar grandes árboles genealógicos de familias que comprendan mínimo 3 generaciones, para estudiar las mediciones que reflejan la actividad y expansión del tejido adiposo denominadas antropométricas (peso, talla, IMC), hemodinámicas (tensión arterial), bioquímico-metabólicas (glucosa, colesterol, leptina, adiponectina, etc.), las cuales estarían vinculadas con la obesidad⁴⁵.

Hoy tomando en cuenta los resultados de las investigaciones realizadas en cuanto a la obesidad común podemos afirmar que se trata de una enfermedad compleja y multifactorial, puesto que es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física^{9, 10,11, 46, 47}.

Por el momento se han descrito muchos genes relacionados con la obesidad, algunos de ellos implicados en la codificación de péptidos transmisores de las señales de hambre y saciedad, otros implicados en los procesos de crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en la regulación del gasto energético^{3, 43, 46}.

Un importante metanálisis permitió establecer que aproximadamente entre un 50 y 90% de las variaciones en el índice de masa corporal (IMC) resultan atribuibles a diferencias genéticas propias de cada sujeto. Según esto, una de las supuestas causas de la obesidad es la interacción ambiental con individuos portadores de genes susceptibles de obesidad^{43, 48}.

La obesidad, según estudios de asociación de genoma a gran escala (GWAS, por sus siglas en inglés), ha sido identificada como monogénica derivada de un único gen disfuncional de origen natural, o poligénica por estar asociada con numerosos genes haciendo contribuciones menores en la determinación del fenotipo⁴⁸.

Entre las mutaciones estudiadas a nivel de genes que a su vez serian causantes de obesidad de tipo monogénico se encuentran la del gen de

la leptina, el del receptor de la leptina (LEPR), el gen de la carboxipeptidasa E, el de la proteína orexigénica agouti, la prohormona convertasa 1 (implicada en el procesamiento de la insulina y la proopiomelanocortina POMC) y la propia POMC 6 - 8. Igualmente, se han descrito formas de obesidad originadas por mutaciones a nivel del gen que codifica para los receptores 3 y 4 de la melanocortina (MC3R y MC4R)^{3, 43, 46}.

Posteriormente se ha identificado en los últimos años dos loci de IMC / obesidad, es decir, el gen FTO y el ya mencionado MC4R. Estos genes desempeñan un papel importante en la regulación central en la homeostasis energética. A raíz de estos primeros informes, la asociación entre la obesidad y el gen FTO han sido muy bien reproducidas, y se encontró que están asociadas tanto la edad adulta y la obesidad infantil en las poblaciones de Europa y Asia^{46, 49}.

Considerando los GWAS, se ha demostrado y replicado que el gen asociado a obesidad y masa grasa (gen FTO, Gene ID: 79068, No. de registro en la base de datos de GenBank)⁵⁰ es uno de los que tiene un mayor efecto sobre la susceptibilidad a la obesidad y el incremento del índice de masa corporal (IMC) en poblaciones¹².

2.13 GEN FTO Y OBESIDAD

El gen FTO (del inglés, fat mass and obesity associated gene) fue el primero en relacionarse con la obesidad a partir de estudios de asociación del genoma completo¹⁷. Este gen está ubicado en una región

genómica del cromosoma 16, específicamente 16q12.2 (Figura 1), en su conformación se puede apreciar la presencia de 9 exones y 8 intrónes teniendo un tamaño de 410,499 bases^{43, 50, 51}. En primera instancia el gen FTO se asoció con el desarrollo de la diabetes tipo 2, observándose posteriormente que esta asociación estaba mediada por el IMC en estudios de cohortes y estudios de genoma a gran escala (GWAS)^{17, 52,53, 54, 55, 56}.

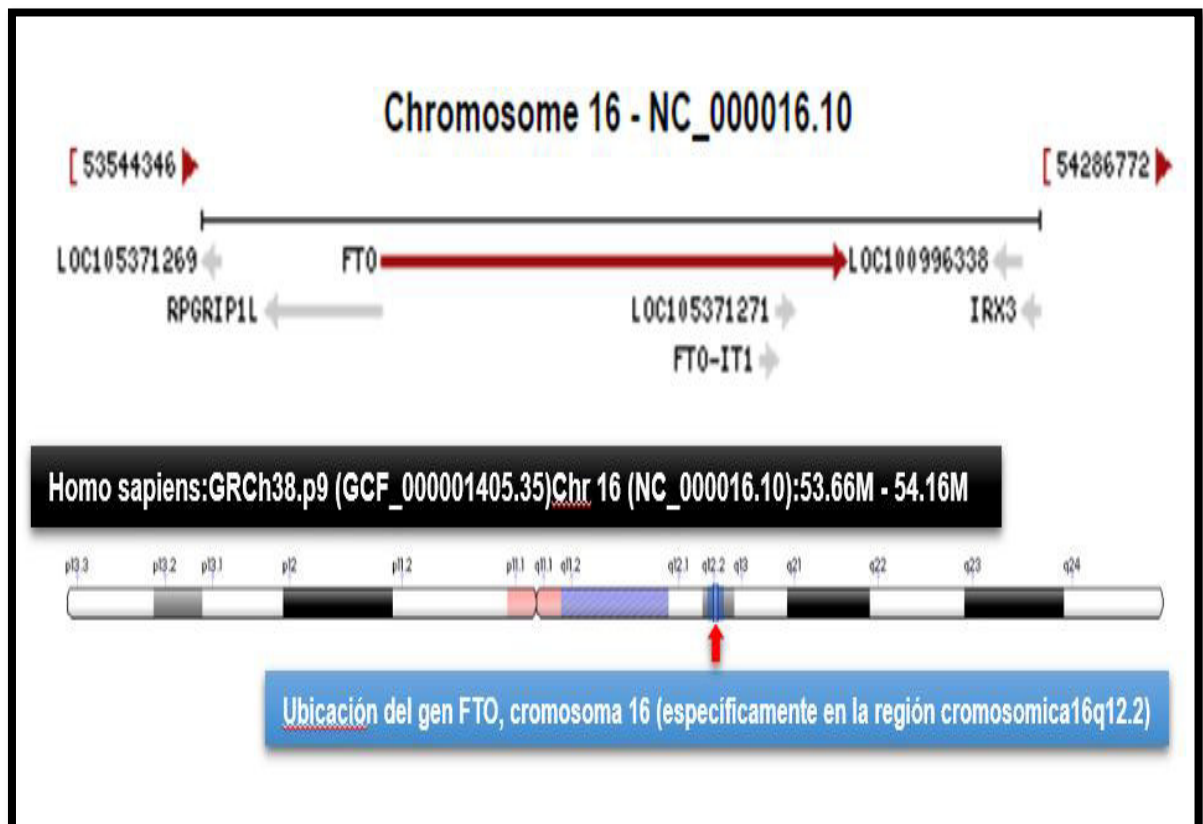


Figura 1. Esquema de la localización del gen FTO.

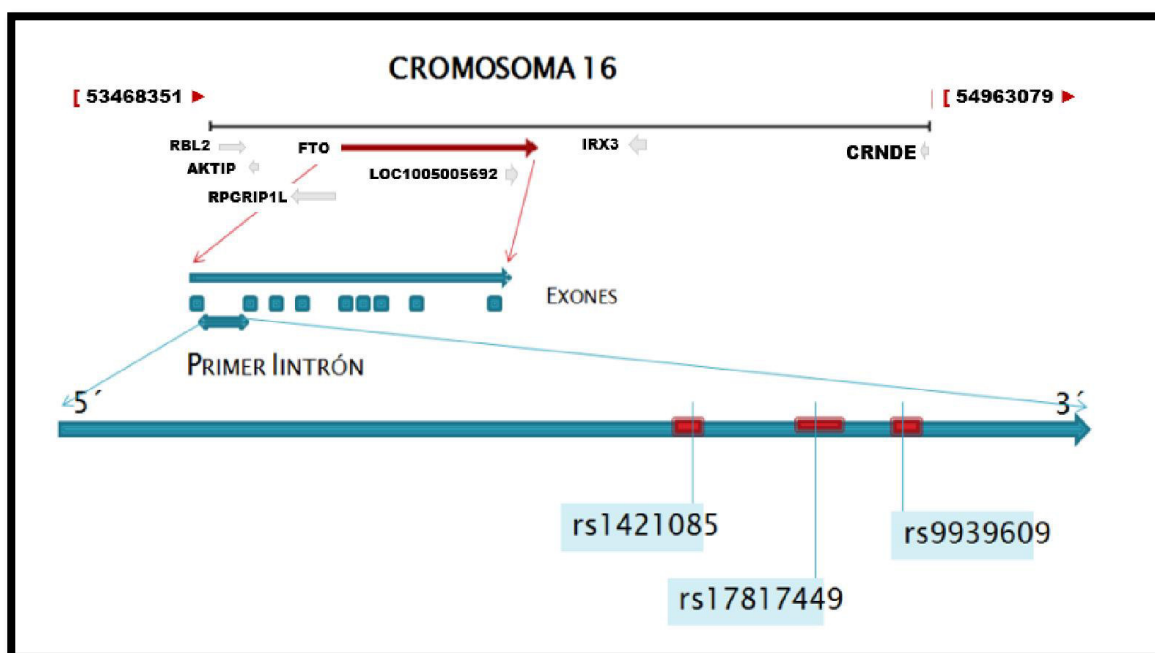
Fuente: Elaboración propia, datos tomados del NCBI⁵⁰.

Dentro de todas las variaciones genéticas identificadas por GWAS las situadas en el gen FTO son las que tienen el mayor efecto con un

incremento de IMC 0,39 Kg/m² por alelo de riesgo adicional^{17, 55}. Estas variaciones, principalmente los SNPs intrónicos, podrían tener un efecto sobre la regulación de la expresión de FTO ^{13, 14}.

Entre las mutaciones o SNPs que estarían asociadas con sobrepeso y obesidad se encuentran las variantes alélicas (A) rs9939609, (C) rs1421085 y (G) rs17817449 ^{13, 16, 17, 18, 19, 51, 57}, ubicados en una región de 20 kb dentro del primer intrón del gen FTO formando un fuerte desequilibrio de ligamiento (LD) debido a su cercanía^{20,21}(Figura 2).

Figura 2. Esquema de los SNPs del gen FTO con mayor asociación al incremento del IMC.



Fuente: Tomado de Oltehua O.2012⁴⁶.

El gen FTO se expresa principalmente en el cerebro, específicamente en el hipotálamo y el cerebelo, se ha demostrado que se expresaría en otros tejidos, incluyendo el páncreas, el músculo esquelético y adiposo

blanco, aunque en menor cantidad a comparación del cerebro^{55, 56, 58, 59,60}.

El análisis de secuencia mostró que el FTO cuenta con regiones de unión al ión ferroso (FeII) y expresa una desmetilasa de ácidos nucleicos dependiente de 2-oxoglutarato (2OG) que se localiza en el núcleo celular^{13, 55, 60}, las cuales catalizan reacciones oxidativas con múltiples sustratos usando hierro no-hemo como cofactor y 2OG como cosustrato. Lo anterior sugiere que *FTO* puede actuar para revertir ADN y ARN alquilado dañados por desmetilación oxidativa, permitiendo regular la expresión de los genes relacionados con el metabolismo y que uno o varios SNPs a nivel intrónico impedirían la regulación de estos procesos dando paso a la obesidad^{50, 51, 58, 61, 62}.

El mecanismo de acción del gen FTO se relaciona con la coactivación de factores nucleares y la interacción con otros genes que implican no solo susceptibilidad a la obesidad sino también sensibilidad a los nutrientes, regulación de la traducción y el crecimiento en general^{23, 24}.

Un aspecto importante es la sobreexpresión del FTO, cuya situación lleva a cambios en el consumo de alimentos^{25, 26}. En cuanto a la ingesta de alimentos se ha visto que los SNPs del gen FTO pueden interaccionar con diversos macronutrientes (lípidos y carbohidratos) que componen la dieta desarrollando obesidad, dependiendo de la cantidad de consumo de estos, principalmente ácidos grasos⁵⁵.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 MATERIALES

3.1.1 MUESTRAS BIOLÓGICAS

En el presente trabajo, se analizaron un total de 173 muestras de ADN genómico perteneciente a personas mayores de 18 años, quienes no tenían grado de parentesco. La muestra total estuvo constituida por 116 mujeres y 57 varones que procedían de los departamentos de Lima (provincia de Huarochirí y provincia de Lima), Cusco (provincia Calca) y Puno (provincia Puno).

Las muestras de ADN genómico de los departamentos de Lima y Puno utilizadas en este estudio fueron obtenidas del banco de ADN de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las del departamento de Cusco se obtuvieron de frotices bucales en la ciudad de Calca. Todas las muestras contaron con los permisos y/o consentimientos informados para el estudio.

Las muestras fueron agrupadas por subpoblaciones siendo el número de personas en Huarochirí-Lima=17, Lima ciudad=85, Puno=53 y Calca-Cusco=18. El criterio de muestreo fue no probabilístico, con 2-3 generaciones anteriores viviendo en el lugar y una muestra por cada familia representativa.

3.1.2 MATERIALES, REACTIVOS Y OTROS (anexo N° 4)

3.2 MÉTODO

3.2.1 GENOTIPIFICACIÓN

Se realizó la genotipificación del SNP rs17817449 en el gen FTO, asociado a obesidad y masa grasa, esto se realizó a través de la técnica de PCR- RFLP, en el laboratorio del departamento de Bioquímica de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Marcos.

3.2.1.1 OBTENCIÓN DE MUESTRAS

Las muestras obtenidas del banco de ADN fueron extraídas de sangre⁶³ y las muestras provenientes de Cusco fueron extraídas a partir de muestras del epitelio bucal⁶⁴.

3.2.1.2 AMPLIFICACIÓN DE ADN

Se amplificó el fragmento que contiene el sitio polimórfico mediante la técnica de PCR-RFLP⁶⁵. Las reacciones de amplificación se realizaron con la enzima Taq polimerasa y primers específicos. La región que contiene el SNP rs17817449 en el gen FTO, asociado a obesidad y masa grasa, fue amplificada con los primers (cebadores) directo F (5'-CGGTGAAGAGGAGGAGATTG-3') y reverso R (5'-

CATCTCTGCCCCAGTTTCTC-3'), con un tamaño de amplificado de 223 pares de bases.

El amplificado se realizó en un volumen final de 12,5 uL, con 8,25 uL de agua grado biología molecular, 1,25 uL de Buffer NH₄ 10X, 0,5 uL de Mix dNTP 10 mM, 0,5 uL de MgCl₂ 25 mM, 0,4 uL de los primers F y R 10 uM, 0,2uL de Taq polimerasa 5 U/μL y 1 uL de ADN genómico (100 ng/uL). La reacción de PCR se llevó a cabo en el Termociclador Verti según las siguientes condiciones (tabla N° 1):

TABLA N° 1. CONDICIONES DE LA PCR

Desnaturalización inicial	95 °C por 5 min.
35 ciclos:	
Desnaturalización	94 °C por 30 seg.
Alineamiento	55 °C por 45 seg.
Extensión	72 °C por 45 seg.
Extensión final	72 °C por 5 min.

Se comprobó la amplificación mediante electroforesis en gel de agarosa al 1%, usando 5 uL de ADN amplificado combinado con 1uL de colorante fluorescent dye reagent,

marcador de peso molecular KAPA™ Universal Ladder, solución buffer Tris borato EDTA (TBE) 1X y voltaje constante de 100 V/30 min.

3.2.1.3 RESTRICCIÓN

La restricción se realizó según las instrucciones del fabricante (Thermo scientific), y adaptado a las condiciones del laboratorio del departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

La restricción se realizó en un volumen total de 15 uL siendo los volúmenes de mezcla de reacción: 8 uL de agua grado biología molecular, 1, 5 uL de Buffer Tango 10X; 0,5 de la enzima de restricción Cail (AlwNI) (10 U/uL) y 5 uL de la sección de ADN amplificado. Se incubó a 37°C por 16 horas. El resultado de la restricción, es decir los genotipos, se visualizaron bajo luz UV luego de realizar la electroforesis en el gel de agarosa al 2,5%.

La enzima Cail (AlwNI) corta sólo cuando está presente el alelo T. Para el genotipo homocigoto silvestre T/T se producen dos fragmentos de restricción, uno de 123pb y otro de 100 pb. La presencia de un único fragmento de 223 pb (donde la enzima Cail (AlwNI) no realiza corte)

corresponde al homocigoto mutante G/G. Por último, la presencia de tres fragmentos de 223 pb, 123 pb y 100 pb en el gel de agarosa, nos indica al genotipo G/T. (anexo N°5).

3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas, y se realizó la prueba de equilibrio de Hardy- Weinberg (equilibrio genético).

3.3.2 ESTADÍSTICA COMPARATIVA

Se realizaron pruebas comparativas entre subpoblaciones peruanas y otras poblaciones del mundo según la naturaleza de los datos. Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas Epidat 3.1 y Genetix 4.05.

IV. RESULTADOS

La población de estudio estuvo constituida por cuatro subpoblaciones peruanas de los departamentos de Lima, Cusco y Puno; 49,1 % Lima ciudad, 9,8 % de Huarochirí-Lima, 10,4 % Calca-Cusco, y 30,7 % de Puno (tabla N° 2).

TABLA N° 2. SUBPOBLACIONES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.

POBLACIÓN	SUBPOBLACIÓN	N	%
Lima	Lima ciudad	85	49,1
Lima	Huarochirí-Lima	17	9,8
Cusco	Calca-Cusco	18	10,4
Puno	Puno	53	30,7
TOTAL	-	173	100

La muestra estuvo conformada principalmente por mujeres (67,1%) en todas las subpoblaciones, Lima ciudad 63,5%, Huarochirí-Lima 58,8%, Calca-Cusco 66,7%, y Puno 75,5%; el 32,9% del total fueron varones (tabla N° 3).

TABLA N° 3. DISTRIBUCIÓN DE SUBPOBLACIONES SEGÚN GÉNERO.

POBLACIÓN	SUBPOBLACIÓN	SEXO N (%)	
		FEMENINO	MASCULINO
Lima	Lima ciudad	54(63,5)	31(36,5)
Lima	Huarochirí-Lima	10(58,8)	7(41,2)
Cusco	Calca-Cusco	12(66,7)	6(33,3)
Puno	Puno	40(75,5)	13(24,5)
TOTAL		116(67,1)	57(32,9)

4.1 FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS

La frecuencias genotípicas en la población total fueron: 87,9 % para el genotipo T/T, 10,4% para el genotipo G/T y 1,7 % para el genotipo G/G. Respecto a las subpoblaciones la de Lima ciudad presento 81,2% para el genotipo T/T, 16,5 % para el genotipo G/T y 2,4 % para el genotipo G/G; la de Huarochirí-Lima 100 % para el genotipo T/T; la de Calca-Cusco 100 % para el genotipo T/T y la de Puno 90,6 % para el genotipo T/T, 7,5% para el genotipo G/T y 1,9 % para el genotipo G/G (tabla N° 4).

TABLA N° 4. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DEL SNP rs17817449

POBLACIÓN	SUBPOBLACIÓN	N	GENOTIPOS ^a (%)		
			T/T	G/T	G/G
Lima	Lima ciudad	85	69(81,2)	14(16,5)	2(2,4)
Lima	Huarochirí-Lima	17	17(100)	0(0,00)	0(0,00)
Cusco	Calca-Cusco	18	18(100)	0(0,00)	0(0,00)
Puno	Puno	53	48(90,6)	4(7,5)	1(1,9)
TOTAL		173	152(87,9)	18(10,4)	3(1,7)

^a No hay diferencias significativas cuando se comparan las frecuencias genotípicas entre los pares Lima ciudad vs Huarochirí-Lima, Lima ciudad vs Calca-Cusco, Huarochirí-Lima vs Puno, Lima ciudad vs Puno y Calca-Cusco vs Puno ($p > 0,05$ según test exacto de Fisher). Para el par Calca-Cusco vs Huarochirí-Lima no se realizó el cálculo porque sólo está representado el homocigoto T/T.

Las frecuencias alélicas, en general, presentan un 93,1 % para el alelo T y 6,9 % para el alelo G; en la subpoblación de Lima ciudad 89,4 % para el alelo T y 10,6 % para el alelo G; en la subpoblación de Huarochirí-Lima 100 % para el alelo; en la subpoblación de Calca-Cusco 100 % para el alelo T y en la subpoblación de Puno 94,3 % para el alelo T y 5,7 % para el alelo G. (tabla N° 5)

TABLA N° 5. DISTRIBUCIÓN ALÉLICA DEL SNP rs17817449 EN LAS SUBPOBLACIONES EVALUADAS.

POBLACIÓN	SUBPOBLACIÓN	N	ALELOS ^b (%)	
			T	G
Lima	Lima ciudad	85	152(89,4)	18(10,6)
Lima	Huarochirí-Lima	17	34(100)	0(0,00)
Cusco	Calca-Cusco	18	36(100)	0(0,00)
Puno	Puno	53	100(94,3)	6(5,7)
TOTAL		173	322(93,1)	24(6,9)

^b No hay diferencias significativas cuando se comparan las frecuencias alélicas entre los pares Lima ciudad vs Huarochirí-Lima, , Lima ciudad vs Calca-Cusco, Huarochirí-Lima vs Puno, Lima ciudad vs Puno y Calca-Cusco vs Puno ($p > 0,05$ según test exacto de Fisher). Para el par Calca-Cusco vs Huarochirí-Lima no se realizó el cálculo porque sólo está representado el alelo T.

4.2 CÁLCULO PARA EVALUAR EL EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG

Se calcularon las frecuencias genotípicas esperadas según el equilibrio de Hardy Weinberg en la muestra total y por subpoblaciones a partir de las frecuencias genotípicas para el homocigoto recesivo (G/G), heterocigoto (G/T) y homocigoto dominante (T/T). No se realizó en las poblaciones de Calca-Cusco y Huarochirí-Lima ya que los genotipos (T/T) son el 100% de la muestra.

En la muestra total se obtuvo un $p = 0,259$; en Lima ciudad el p fue 0,474 y en Puno el p fue 0,432. Los valores p se obtuvieron luego de 1000 simulaciones (tabla N°6).

TABLA N°6. EQUILIBRIO DE HARDY – WEINBERG EN LA SUBPOBLACIONES ANALIZADAS

CIUDAD	PROVINCIA	p^*	EQUILIBRIO H-W
Lima	Lima ciudad	0,474	Si
Lima	Huarochirí-Lima	-	-
Cusco	Calca-Cusco	-	-
Puno	Puno	0,432	Si
MUESTRA TOTAL		0,259	Si

I valor p obtenido después de 1000 iteraciones para la simulación.

4.3 ANÁLISIS CON OTRAS POBLACIONES DEL MUNDO

Se recopilaron los genotipos del SNP rs17817449 del gen FTO de diferentes poblaciones en el mundo agrupándolos por continentes. En América y Asia se observa que predomina el genotipo T/T, seguido del genotipo G/T y por último el genotipo G/G (América, Tabla N° 7 y Asia, Tabla N° 8). En cambio, en Europa predomina el genotipo G/G, seguido del genotipo G/T y por último el genotipo T/T (Tabla N° 9); mientras que en África predomina el genotipo G/T, seguido del genotipo T/T y por último el genotipo G/G (Tabla N° 10); también realizó la comparación de las frecuencias genotípicas de la muestra peruana global (N=173) con las diferentes poblaciones del mundo, en cuyo análisis se evidencia que hay diferencias significativas con casi todas ($p < 0.05$) excepto con la población de Perú, Lima proyecto 1000 genomas⁶⁹ ($p = 0.89$) (Tabla N°7, Tabla N° 8, Tabla N°9 y Tabla N°10).

Del mismo modo, se comparó las frecuencias alélicas del SNP rs17817449 de las 4 subpoblaciones peruana total ($n = 173$) con otras poblaciones del mundo agrupadas según su continente, con las cuales también se encontró diferencias significativas ($p < 0.05$) excepto con la población de Perú, Lima proyecto 1000 genomas⁵⁵ ($p = 0.594$) (Tabla N°11, Tabla N° 12, Tabla N°13 y Tabla N°14); en cuanto a la distribución de los alelos se puede apreciar que para

América, Asia y África predomina el alelo T (América Tabla N° 11, Asia Tabla N° 12 y Tabla N° 14). Mientras que en Europa predomina el alelo G (Tabla N° 13).

Adicionalmente, se comparó las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs17817449 de la muestra de Lima ciudad - Perú (n= 85), Huarochirí-Lima - Perú (n= 17), Calca - Cusco - Perú (n= 18) y Puno - Perú (n= 53) con otras poblaciones, de las cuales se encontró diferencia significativa ($p < 0,05$) con casi todas excepto con la población Lima-1000 genomas, subpoblaciones de China y Japón ($p > 0,05$) (Tabla N°15, Tabla N° 16, Tabla N°17 y Tabla N°18).

TABLA N°7. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DEL SNP rs17817449 DE LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE AMERICANO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	Referencia bibliográfica
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		
AMÉRICA	Perú, 4 subpoblaciones	173	152(87,9)	18(10,4)	3(1,7)	-	Nuestro estudio
	Perú, Lima (1000 genomas)	85	73(85,9)	10(11,8)	2(2,4)	0,89	69
	Colombia, Medellín	94	45(47,9)	38(40,4)	11(11,7)	0,00	69
	Colombia	424	218(51,4)	163(38,4)	43(10,2)	0,00	70
	Mexicanos (Ancestros residentes en Los Ángeles-California, EEUU)	64	38(59,4)	25(39,1)	1(1,6)	0,00	69
	México, Veracruz	67	0(0,0)	63(94,0)	4(6,0)	0,00	42
	México (Guadalajara, Jalisco y México)	136	73(53,7)	47(34,5)	16(11,8)	0,00	71
	Puerto Rico	104	40(38,5)	56(53,8)	8(7,7)	0,00	69
	TOTAL*	889	414(46,6)	392(44,1)	83(9,3)	-	-

^c Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher. *El total no toma en cuenta a la muestra poblacional de nuestra investigación y la muestra de Lima ciudad del proyecto 1000 genomas.

TABLA N°8. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DEL SNP rs17817449 DE LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE ASIATICO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	Referencia bibliográfica
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		
	Perú, 4 subpoblaciones	173	152(87,9)	18(10,4)	3(1,7)	-	Nuestro estudio
	China, Xishuangbanna	93	68(73,1)	22(23,7)	3(3,2)	0,01	69
	China, Beijing	103	74(71,8)	25(24,3)	4(3,9)	0,00	69
	China, China del sur	105	80(76,2)	21(20,0)	4(3,8)	0,04	69
	Japón, Tokio	104	71(68,3)	30(28,8)	3(2,9)	0,00	69
	Vietnam	99	59(59,6)	35(35,4)	5(5,1)	0,00	69
	Bangladés	86	43(50,0)	37(43,0)	6(7,0)	0,00	69
ASIA	India de Telugu (residentes en Reino Unido)	105	59(56,2)	38(36,2)	8(7,6)	0,00	69
	Tamil de Sri Lanka que (residentes Reino Unido)	102	50(49,0)	42(41,2)	10(9,8)	0,00	69
	Pakistan	96	49(51,0)	41(42,7)	6(6,3)	0,00	69
	Gujarati nativos (residentes en Huoston Texas, EE.UU.)	102	44(43,1)	47(46,1)	11(10,8)	0,00	69
	India	642	177(27,6)	270(42,1)	195(30,4)	0,00	72
	TOTAL	1637	774(47,3)	608(37,1)	255(15,6)	-	-

^c Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N°9. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DEL SNP rs17817449 DE LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE EUROPEO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	Referencia bibliográfica
			T/T(%)	G/T(%)	G/G(%)		
	Perú, 4 subpoblaciones	173	152(87,9)	18(10,4)	3(1,7)	-	Nuestro estudio
EUROPA	Utah (ancestros Europeos)	99	30(30,3)	50(50,5)	19(19,2)	0,00	69
	Finlandia (nativos)	99	41(41,4)	38(38,4)	20(20,2)	0,00	69
	Escocia –Inglaterra (británicos)	91	33(36,3)	44(48,4)	14(15,4)	0,00	69
	España (población Ibérica)	107	47(43,9)	40(37,4)	20(18,7)	0,00	69
	España (caucásicos no hispanos)	1240	408(32,9)	610(49,2)	222(17,9)	0,00	73
	Republica Checa : Jihlava , Havirov , Hradec Králové, Karvina , Kromeriz , Liberec y Usti nad Labem (Residentes al Este de Europa)	6024	1157(19,2)	1981(32,9)	2886(47,9)	0,00	20
	Italia, Toscani	107	35(32,7)	45(42,1)	27(25,2)	0,00	69
TOTAL		7767	1751(22,5)	2808(36,2)	3208 (41,3)	-	-

^c Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N°10. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DEL SNP rs17817449 DE LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE AFRICANO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	Referencia bibliográfica
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		
	Perú, 4 subpoblaciones	173	152(87,9)	18(10,4)	3(1,7)	-	Nuestro estudio
ÁFRICA	África, del Caribe en Barbaros	96	36(37,5)	42(43,8)	18(18,8)	0,00	69
	Ancestros africanos en el suroeste de los Estados Unidos	61	25(41,0)	25(41,0)	11(18,0)	0,00	69
	Sudáfrica	977	381(39,0)	469(48,0)	127(13,0)	0,00	74
	Esan en Nigeria	99	37(37,4)	47(47,5)	15(15,2)	0,00	69
	Luhya en Webuye, Kenia	99	40(40,4)	45(45,5)	14(14,1)	0,00	69
	Mandinga de Gambia	113	49(43,4)	53(46,9)	11(9,7)	0,00	69
	Mende en la Sierra Leona	85	30(35,3)	49(57,6)	6(7,1)	0,00	69
	Yuruba en Ibadan, Nigeria	88	38(35,2)	34(50,0)	16(14,8)	0,00	69
TOTAL		1618	636(39,3)	764(47,2)	218(13,5)	-	-

^c Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 11. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 EN LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE AMERICANO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	ALELO		p ^d	Referencia
			T (%)	G (%)		bibliográfica
						Nuestro estudio
AMÉRICA	Perú, 4 subpoblaciones	173	322(93,1)	24(6,9)	-	
	Perú, Lima (1000 genomas)	85	156(91,8)	14(8,2)	0,594	69
	Colombia, Medellín	94	128(68,1)	60(31,9)	0,000	69
	Colombia	424	599(70,6)	249(29,4)	0,000	69
AMERICA	EE.UU (Ancestros mexicanos en Los Ángeles, California)	64	101(78,9)	27(21,1)	0,000	70
	México, Veracruz	67	63(47,0)	71(53,0)	0,000	69
	México (Guadalajara, Jalisco y México)	136	193(29,0)	79(71,0)	0,000	42
	Puerto Rico	104	136(65,4)	72(34,6)	0,000	71
	TOTAL	889	1220(68,6)	558(31,4)	-	-

^d Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 12. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 EN LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE ASIÁTICO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	ALELO		p ^d	Referencia bibliográfica
			T (%)	G (%)		
AMÉRICA	Perú, 4 subpoblaciones	173	322(93,1)	24(6,9)	-	Nuestro estudio
	China, Xishuangbanna	93	158(84,9)	28(15,1)	0,003	69
	China, Beijing	103	173(84,0)	33(16,0)	0,001	69
	China, China del sur	105	181(86,2)	29(13,8)	0,006	69
	Japón, Tokio	104	172(82,7)	36(17,3)	0,002	69
	Vietnam	99	153(77,3)	45(22,7)	0,000	69
	Banglades...	86	123(71,5)	49(28,5)	0,000	69
ASIA	Reino Unido (Población India de Telugu)	105	156(75,7)	50(24,3)	0,000	69
	Reino Unido (Tamil de Sri Lanka)	102	142(69,6)	62(30,4)	0,000	69
	Pakistan	96	139(72,4)	53(27,6)	0,000	69
	EE UU (Indios de Gujarati residentes en Huoston Texas)	102	135(66,2)	69(33,8)	0,000	69
	India	642	624(48,6)	660(51,4)	0,000	72
TOTAL		1637	2158(65,9)	1118(34,1)	-	-

^dSegún la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 13. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 EN LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE EUROPEO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	ALELO		p ^d	Referencia bibliográfica
			T (%)	G (%)		
AMÉRICA	Perú, 4 subpoblaciones	173	322(93,1)	24(6,9)	-	Nuestro estudio
	Utah (ancestros Europeos)	99	110(55,6)	88(44,4)	0,000	69
	Finlandia (nativos)	99	120(60,6)	78(39,4)	0,000	69
EUROPA	Escocia –Inglaterra (británicos)	91	110(60,4)	72(39,6)	0,000	69
	España (población Iberica)	107	134(62,6)	80(37,4)	0,000	69
	España (caucásicos no hispanos)	1240	1426(57,5)	1054(42,5)	0,000	73
	Republica Checa : Jihlava , Havirov , Hradec					
	Králové, Karvina , Kromeriz , Liberec y Usti	6024	4295(35,6)	7753(64,4)	0,000	20
	nad Labem (Residentes al Este de Europa)					
	Italia, Toscani	107	115(53,7)	99(46,3)	0,000	69
TOTAL		7767	6310(40,6)	9224(59,4)	-	-

^dSegún la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 14. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 EN LA POBLACIÓN PERUANA (N=173) CON OTRAS POBLACIONES DEL CONTINENTE AFRICANO.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	ALELO		p ^d	Referencia bibliográfica
			T (%)	G (%)		
AMÉRICA	Perú, 4 subpoblaciones	173	322(93,1)	24(6,9)	-	Nuestro estudio
	África, del Caribe en Barbaros	96	114(59,4)	78(40,6)	0,000	69
	Ancestros africanos en el suroeste de los EE.UU	61	75(61,5)	47(38,5)	0,000	69
	Sudáfrica	977	1231(63,0)	723(37,0)	0,000	74
AFRICA	Esan en Nigeria	99	121(61,1)	77(38,9)	0,000	69
	Luhya en Webuye, Kenia	99	125(63,1)	73(36,9)	0,000	69
	Mandinga de Gambia	113	151(66,8)	75(33,3)	0,000	69
	Mende en la Sierra Leona	85	109(64,1)	61(35,9)	0,000	69
	Yuruba en Ibadan, Nigeria	88	110(62,5)	66(37,5)	0,000	69
TOTAL		1618	2036(62,9)	1200(37,1)	-	-

^dSegún la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 15. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 DE LA SUBPOBLACIÓN DE LIMA CIUDAD (N=85) CON OTRAS POBLACIONES DE ASIA.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	ALELO		p ^d	Ref.
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		T (%)	G (%)		
AMERICA	Perú, Lima ciudad	85	69(81,2)	14(16,5)	2(2,4)	-	152(89,4)	18(10,6)	-	Nuestro estudio
	Perú, Lima (1000 genomas)	85	73(85,9)	10(11,8)	2(2,4)	0,677	156(91,8)	14(8,2)	0,578	69
ASIA	China, Xishuangbanna	93	68(73,1)	22(23,7)	3(3,2)	0,442	158(84,9)	28(15,1)	0,268	69
	China, Beijing	103	74(71,8)	25(24,3)	4(3,9)	0,326	173(84,0)	33(16,0)	0,133	69
	China, China del sur	105	80(76,2)	21(20,0)	4(3,8)	0,676	181(86,2)	29(13,8)	0,433	69
	Japón, Tokio	104	71(68,3)	30(28,8)	3(2,9)	0,118	172(82,7)	36(17,3)	0,076	69

^dSegún la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 16. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 DE LA SUBPOBLACIÓN DE HUAROCHIRI-LIMA (N=85) CON OTRAS POBLACIONES DE ASIA.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	ALELO		p ^d	Ref.
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		T (%)	G (%)		
AMERICA	Huarochoiri-Lima	17	17(100)	0(0,00)	0(0,00)	-	34(100)	0(0,00)	-	Nuestro estudio
	Perú, Lima (1000 genomas)	85	73(85,9)	10(11,8)	2(2,4)	0,256	156(91,8)	14(8,2)	0,133	69
ASIA	China, Xishuangbanna	93	68(73,1)	22(23,7)	3(3,2)	0,052	158(84,9)	28(15,1)	0,010	69
	China, China del sur	105	80(76,2)	21(20,0)	4(3,8)	0,078	181(86,2)	29(13,8)	0,018	69

^{c y d} Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 17. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 DE LA SUBPOBLACIÓN DE CALCA-CUSCO (N=18) CON OTRAS POBLACIONES DE ASIA.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	ALELO		p ^d	Ref.
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		T (%)	G (%)		
AMERICA	Perú, Calca-Cusco	18	18(100)	0(0,00)	0(0,00)	-	36(100)	0(0,00)	-	Nuestro estudio
	Perú, Lima (1000 genomas)	85	73(85,9)	10(11,8)	2(2,4)	0,237	156(91,8)	14(8,2)	0,136	69
ASIA	China, Xishuangbanna	93	68(73,1)	22(23,7)	3(3,2)	0,044	158(84,9)	28(15,1)	0,106	69
	China, China del sur	105	80(76,2)	21(20,0)	4(3,8)	0,067	181(86,2)	29(13,8)	0,011	69

^{c y d} Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

TABLA N° 18. COMPARACIÓN DE LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DEL SNP rs17817449 DE LA SUBPOBLACIÓN DE PUNO (N=53) CON OTRAS POBLACIONES DE ASIA.

CONTINENTE	POBLACIÓN	N	GENOTIPO			p ^c	ALELO		p ^d	Ref.
			T/T (%)	G/T (%)	G/G (%)		T (%)	G (%)		
AMERICA	Perú, Puno	53	48(90,6)	4(7,5)	1(1,9)	-	100(94,3)	6(5,7)	-	Nuestro estudio
	Perú, Lima (1000 genomas)	85	73(85,9)	10(11,8)	2(2,4)	0,709	156(91,8)	14(8,2)	0,482	69
ASIA	China, China del sur	105	80(76,2)	21(20,0)	4(3,8)	0,097	181(86,2)	29(13,8)	0,035	69

^{c y d} Según la prueba de chi cuadrado o test exacto de Fisher.

VI. DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta las cifras reportadas a nivel mundial en cuanto a obesidad y sobrepeso, la OMS y el Grupo Internacional de Trabajo en Obesidad (IOTF) han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI ^{1, 6, 7, 8}. Diversos investigadores se han enfocado en la búsqueda de factores genéticos implicados, ya que no solo sería consecuencia de un desbalance energético. En busca de estos genes específicos se han identificado algunos genes que están fuertemente relacionados con el desarrollo de la obesidad, entre los cuales el gen FTO, gen asociado a obesidad y masa grasa ⁴⁶. Este gen genera una susceptibilidad a la obesidad por la presencia de SNPs presentes en el primer intrón del gen FTO, de los cuales se ha asociado con esta condición físico-metabólica principalmente tres SNPs, el rs9939609, rs1421085 y rs17817449^{13, 16, 17, 18, 19}, ubicados en una región de 20 kb y que se encuentran en fuerte desequilibrio de ligamiento (LD)^{20, 21, 22}.

Actualmente, considerando los estudios de asociación de genoma a gran escala sobre el gen FTO y sus diferentes polimorfismos, encontramos al SNP rs17817449 fuertemente asociado con obesidad y otros rasgos relacionados (índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal y la masa grasa) considerando ancestros del tipo africano, europeo, asiático incluyendo también a hispanos²⁷. En América latina, las frecuencias genotípicas del SNP rs17817449 del gen FTO pueden variar de acuerdo con el grado de mestizaje de las poblaciones, aunque la evaluación de todos los loci asociados a

obesidad aún no se han realizado para todas las poblaciones sudamericanas^{42, 69, 70, 71}. Existen estudios que han demostrado que el SNP rs17817449 del gen FTO está relacionado con la obesidad en América ⁵⁶, especialmente en la población colombiana^{55, 56} y México⁴⁶. Sin embargo, también hay estudios que difieren y sugieren que no hay asociación entre este SNP y la obesidad en algunas poblaciones de México ⁵¹.

Hasta la fecha solo se ha reportado en el Perú una investigación en el año 2013, cuyo objetivo fue determinar la relación entre gen FTO y variables de riesgo cardiovascular en niños. Para lo cual cuantificaron glucosa, insulina y perfil coronario, así mismo, los agruparon según el genotipo del polimorfismo en el gen FTO, con el propósito de comparar los grupos. En cuanto a la distribución de los genotipos se observó que estaban en equilibrio según la ley de Hardy-Weinberg, no encontrándose asociación entre los genotipos FTO (G/G+G/T vs. T/T) y el estado nutricional. Concluyendo que no existía diferencia significativa en las variables bioquímicas de riesgo del gen FTO (GG/GT vs. TT), con excepción de los niveles de C-LDL ($p < 0,05$), que fue más alta en los niños homocigotos T/T⁷⁵.

En el Perú, solo se ha reportado datos genotípicos y alélicos de una muestra de la ciudad de Lima (Proyecto 1000 genomas) ⁶⁹, por ello la investigación realizada comprende la determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs17817449 del gen FTO en subpoblaciones, de los departamentos de Lima, Cusco y Puno, los participantes fueron mayores de 18 años, donde representa el 49,1% de la muestra global (Tabla N°2). La muestra total ($n=173$)

presenta una predominancia del género femenino con 63,53% de la muestra global (Tabla N°3). Las 173 muestras de ADN genómico en total presentaron 346 alelos, entre los cuales se encontró 152 homocigotos silvestres (T/T), 18 heterocigotos (G/T) y 3 homocigotos mutantes (G/G) (Tabla N°4).

En nuestro estudio encontramos que el genotipo T/T estuvo presente en el 87,9% de la muestra global, en la muestra de Lima es el 81,2%, en la de Puno 90,6% y para las muestras de las poblaciones de Huarochirí-Lima y Calca-Cusco representa el 100%. El genotipo heterocigoto G/T representa el 10,4% de la muestra global, en la muestra de Lima es el 16,5% y en la población de Puno es el 7,5%(Tabla N°4). El genotipo G/G, asociado a la obesidad⁵⁷ en poblaciones africanas, europeas, asiáticas e hispanas^{27, 57}, representa el 1,7% de la muestra global, en la muestra de Lima es el 2,4% y en la población de Puno es el 1,9%. (Tabla N°4), lo que sugiere que otros SNPs pueden estar involucrados a la obesidad en estas subpoblaciones.

La comparación de frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G) entre las subpoblaciones peruanas estudiadas nos indica que no hay diferencias significativas cuando se compararon entre los pares Lima vs Huarochirí-Lima ($p=0,149$), Lima vs Calca-Cusco ($p=0,134$), Lima vs Puno ($p=0,289$), Huarochirí-Lima vs Puno ($p=0,421$), Calca-Cusco vs Puno ($p=0,401$). Para el par Calca-Cusco vs Huarochirí-Lima no se realizó el cálculo del valor p porque sólo está representado el homocigoto T/T con frecuencias genotípicas iguales (100%), probablemente por el tamaño de la muestra en estas subpoblaciones, Calca-Cusco (N=18) y Huarochirí-Lima (N=17) (Tabla N°4).

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia del alelo T estuvo presente en el 93,1% de la muestra global, en la muestra de Lima es el 89,4%, en la de Puno 94,3% y para las muestras de las poblaciones de Huarochirí-Lima y Calca-Cusco representa el 100%. Por otra parte, la presencia del alelo G, asociado a la obesidad⁵⁷, fue baja en la muestra total con 6,9% y específicamente en las subpoblaciones de Lima y Puno fueron 10,6% y 5,7% respectivamente (Tabla N°5), lo cual evidencia la predominancia del alelo silvestre (T) del SNP rs17817449 del gen FTO en el total de las subpoblaciones estudiadas (N=173).

En la comparación de frecuencias alélicas (T y G) entre la muestra global (n=173) de las subpoblaciones peruanas estudiadas no se encontró diferencias cuando se compararon los pares Lima vs Puno ($p=0,19$), Huarochirí-Lima vs Puno ($p=0,594$), Calca-Cusco vs Puno ($p=0,337$). Sin embargo, los pares Lima vs Huarochirí-Lima ($p=0,0477$), Lima vs Calca-Cusco ($p=0,0479$) se encuentran en el límite de la significancia, lo que puede indicar diferencias a nivel alélico entre estas subpoblaciones, ya que estudios previos han demostrado diferente grado de mestizaje⁶⁴. Para el par Calca-Cusco vs Huarochirí-Lima no se realizó el cálculo del valor p porque sólo está representado el alelo T, pero con frecuencias alélicas iguales (100%) (Tabla N°5).

La población total (n=173) y las subpoblaciones de Lima (n=85) y Puno (n=53) se encuentran en equilibrio génico de Hardy-Weinberg ($p>0,05$, obtenido después de 1000 interacciones para las simulaciones) para el SNP rs17817449 del gen FTO, pero las subpoblaciones de Huarochirí-Lima (n=17) y Calca-

Cusco (n=18) al estar representadas por un solo genotipo (T/T) no pudieron excluirse con respecto su equilibrio genético (Tabla N° 6).

Las frecuencias genotípicas de otros países de América^{29, 55, 56, 57} mostraron que el genotipo silvestre T/T es predominante con 46,6%, seguido del genotipo G/T, con 44,1 % y el genotipo mutante G/G, asociado a la obesidad y masa grasa, con 9,3%, diferente a lo obtenido en el presente estudio, que es muy similar a los datos de Perú-Lima, proyecto 1000 genomas⁵⁵ (Tabla N°7).

Las frecuencias genotípicas de países ubicados en Asia^{69, 72} mostraron que el genotipo silvestre T/T es predominante con 47,3%, seguido del genotipo G/T con 37,1%, el genotipo mutante G/G, asociado a la obesidad y masa grasa, con 15,6%, lo cual muestra la predominancia del genotipo T/T al igual que en la muestra global (87,9%, genotipo T/T) (Tabla N°8).

Las frecuencias genotípicas de países de Europa^{20, 69, 73} mostraron que el genotipo mutante G/G, asociado a la obesidad y masa grasa, es predominante con 41,3%, seguido del genotipo G/T con 36,2% y genotipo silvestre T/T con 22,5%, lo cual difiere totalmente con los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que el homocigoto mutante (G/G) representa 1,7 % de la muestra global (Tabla N°9).

En África ^{69, 74} el genotipo G/T es predominante con 47,2%, seguido del genotipo silvestre T/T con 39,3% y genotipo mutante G/G, asociado a la obesidad y masa grasa, con 13,5%, lo cual difiere totalmente con el 10,4% del genotipo G/T presente en la muestra global de nuestro estudio (Tabla N°10).

La comparación de frecuencias alélicas (T y G) de la muestra global (n=173) mostró diferencias altamente significativas ($p=0,000$) con los datos registrados para otros países del continente americano^{42, 69, 70, 71}, excepto con los datos de Perú-Lima ciudad estudiada por el proyecto 1000⁶⁹ los cuales concuerdan con nuestra investigación y no muestran diferencias significativas ($p=0,594$) (Tabla N°11).

La comparación de frecuencias alélicas (T y G) de la muestra global (n=173) mostró diferencias altamente significativas con los datos de los diferentes países del continente asiático^{69, 72}. Es importante destacar que los resultados de nuestra investigación mostraron rangos de valores p entre 0,000 – 0,006, lo cual denota una marcada diferencia entre las subpoblaciones estudiadas y los datos de los diferentes países del continente asiático (Tabla N°12).

La comparación de frecuencias alélicas (T y G) de la muestra global peruana (n=173) mostraron diferencias altamente significativas ($p=0,000$) con los datos de todos los países de los continentes de Europa^{20, 69, 73} y África^{69, 74}, apreciando en esas poblaciones altos porcentajes del alelo G (entre 37,4 – 64,4% para Europa y 33,3 – 40,6% para África), en comparación al 6,9% de nuestra muestra global (tabla N°13 y tabla N°14). La predominancia del alelo mutante (G) en las poblaciones ubicadas en estas regiones del mundo puede ser explicada por mecanismos adaptativos^{57, 76}.

La comparación de frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G) entre Lima-ciudad vs. Lima-ciudad proyecto 1000 genomas⁵⁵ ($p=0,677$), Lima-ciudad vs China,

Xishuangbanna⁶⁹ ($p=0,442$), Lima-ciudad vs China, Beijing⁶⁹ ($p=0,326$), Lima-ciudad vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,676$) y Lima-ciudad vs Japón, Tokio⁶⁹ ($p=0,118$) indica que no existen diferencias significativas entre los pares mencionados, apreciando estrecho rango de diferencia porcentual entre las frecuencias genotípicas de los pares comparados (Tabla N°15). Mientras que en la comparación de frecuencias alélicas (T y G) entre Lima, ciudad vs. Lima, ciudad proyecto 1000 genomas⁶⁹ ($p= 0,578$), Lima, ciudad vs China, Xishuangbanna⁶⁹ ($p=0,268$), Lima, ciudad vs China, Beijing⁶⁹ ($p=0,133$), Lima, ciudad vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,433$), y Lima, ciudad vs Japón, Tokio⁶⁹ ($p=0,076$) también indica que no existen diferencias significativas entre los pares, observando un estrecho rango porcentual entre sus frecuencias alélicas (Tabla N°15), lo cual indicaría que la subpoblación peruana Lima-ciudad no tiene diferencias con subpoblaciones de China⁶⁹ y Japón⁶⁹ en cuanto a su frecuencia alélica y genotípica.

La comparación de frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G) entre Huarochirí-Lima vs. Perú, Lima (1000 genomas) ($p= 0,677$), Huarochirí-Lima vs China, Xishuangbanna⁶⁹ ($p=0,052$), Huarochirí-Lima vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,078$) indica que no existen diferencias significativas entre dichos pares, mostrando una ligera diferencia de rangos porcentuales al comparar sus frecuencias genotípicas (Tabla N°16). Adicionalmente en la comparación de frecuencias alélicas (T y G) no se encontró diferencias significativas entre el par Huarochirí-Lima vs. Lima, ciudad proyecto 1000 genomas⁶⁹ ($p= 0,133$), pero para los pares Huarochirí-Lima vs China, Xishuangbanna⁶⁹ ($p=0,010$),

Huarocharí-Lima vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,018$) se encontró diferencias altamente significativas, esto se debe a que la muestra de Huarocharí-Lima ($n=17$) solo está representada por el alelo T (100%) (Tabla N°16), lo cual indica que la subpoblación peruana de Huarocharí-Lima no muestra diferencias en cuanto a su frecuencia genotípica y alélica solo con la subpoblación de Lima, ciudad proyecto1000 genomas⁶⁹.

La comparación de frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G) entre Calca-Cusco vs. Perú, Lima (1000 genomas)⁶⁹ ($p= 0,237$) y Calca-Cusco vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,067$) indica que no existen diferencias significativas entre los pares evaluados, debido a una ligera diferencia de rangos porcentuales que presenta entre sus genotipos, pero el par Calca-Cusco vs China, Xishuangbanna⁶⁹ ($p=0,045$) se encuentra en el límite de la significancia, lo cual también nos indica que no habría diferencias significativas en este (Tabla N°17). Durante la comparación de frecuencias alélicas (T y G) entre Calca-Cusco vs. Perú, Lima (1000 genomas) ($p= 0,136$), Calca-Cusco vs China, Xishuangbanna⁶⁹ ($p=0,106$) indica que no existen diferencias significativas entre los pares mencionados, pero si para el par Calca-Cusco vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,011$) se encontró una diferencia altamente significativa, debido a que la subpoblación de Calca-Cusco ($n=18$) solo está representada por el alelo T (100%) (Tabla N°17), lo cual indica que la subpoblación peruana de Calca-Cusco no muestra diferencias significativas en cuanto a su frecuencia genotípica y alélica solo con las subpoblaciones de Lima, ciudad proyecto1000 genomas⁶⁹ y subpoblaciones de China⁶⁹.

La comparación de frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G) entre Puno vs. Lima, ciudad proyecto1000 genomas⁶⁹ ($p= 0,709$), Puno vs China, China del sur⁶⁹ ($p=0,097$) indica que no existen diferencias significativas entre los pares evaluados, debido a una estrecha diferencia de rangos porcentuales entre sus genotipos al compararlos (Tabla N°18). Sin embargo, en la comparación de frecuencias alélicas (T y G) entre Puno vs. Lima, ciudad proyecto 1000 genomas⁶⁹ ($p= 0,482$) no mostró diferencias significativas, mientras que, la comparación del par Puno vs China del sur⁶⁹ muestra diferencias significativas ($p=0,035$) debido a la gran variación porcentual de los alelos (Tabla N°18), lo cual indica que la subpoblación de Puno no muestra diferencias tanto en su frecuencia genotípica y alélica solo con la subpoblación de Lima, ciudad proyecto1000 genomas⁶⁹.

Estos primeros resultados con base genética en subpoblaciones peruanas pueden tener implicancias ya que existen factores étnicos que pueden ser un factor importante en los estudios de replicación de resultados para el SNP rs17817449 del gen FTO es por ello que esta investigación en subpoblaciones de Lima, Puno y Cusco es importante por la ancestralidad diferencial de estos grupos⁶⁴.

La importancia de estudiar la variabilidad en subpoblaciones peruanas del SNP rs17817449 en el gen FTO, asociado a obesidad y masa grasa, radica en conocer como está distribuida las frecuencias genotípicas y alélicas de este SNP en subpoblaciones peruanas, lo cual puede repercutir a nivel de los factores biológicos que afectan la salud y pueden llegar a desencadenar una

serie de reacciones metabólicas asociadas a la obesidad, la cual en los últimos años es considerada una pandemia, y por su alta prevalencia (21,1%) en la población peruana, se ha convertido en un problema de salud pública. En concatenación, puede ayudar a elegir el tipo de alimentos que conforman la dieta según la genética de los individuos y/o subpoblaciones, especialmente de las fuentes de macronutrientes (carbohidratos y lípidos) en la perspectiva de la seguridad nutricional del país.

VII. CONCLUSIONES

- No se encontraron diferencias respecto a la distribución del SNP rs17817449 en el gen FTO, asociado a obesidad y masa grasa-FTO entre las subpoblaciones de Lima, Huarochirí-Lima, Calca-Cusco y Puno.
- Las frecuencias genotípicas (T/T, G/T y G/G) del SNP rs17817449 en el gen FTO en subpoblaciones de Lima, Cusco y Puno, fueron del 87,9 % para el genotipo T/T, 10,4% para el genotipo G/T y 1,7 % para el genotipo G/G en las muestras evaluadas.
- El alelo T del SNP rs17817449 en el gen FTO fue predominante en las subpoblaciones evaluadas con un 93,1 %, el alelo G presentó un 6,9 % de la muestra total.
- Existen diferencias de los alelos del SNP rs17817449 del gen FTO entre la muestra global de las subpoblaciones peruanas con otras poblaciones del mundo ($p < 0,05$), excepto con subpoblaciones de China y Japón.
- Las subpoblaciones de Lima-ciudad, Huarochirí-Lima, Calca-Cusco y Puno no muestran diferencias significativas ($p > 0,05$) con las frecuencias genotípicas y alélicas de la población Lima-1000 genomas.

VIII. RECOMENDACIONES

Según los resultados, se recomienda lo siguiente:

- Ampliar los estudios del SNP rs17817449 y complementarlo con las pruebas fenotípicas y otros factores que determinen la asociación con incremento de IMC y obesidad en subpoblaciones peruanas, permitiendo una mayor comprensión de este aspecto en cuanto a la salud de la población en nuestro país.
- Debido a que la obesidad es una enfermedad multifactorial y a que su prevalencia en población peruana está llegando a cifras alarmantes (21,1%) es necesario investigar otros SNPs causantes de obesidad y/u otros factores que predisponen a este padecimiento en el Perú.
- De realizarse otro estudio, se recomienda ampliar el número en la muestra de individuos con IMC por encima de 25 y 30 kg/m², e incluir parámetros bioquímicos para realizar un estudio más completo.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. 2016, visto 15/03/16, Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Kelly T, Yang W, Chen C, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1431–1437.
3. González E. Genes and obesity: A cause and effect relationship. *Endocrinol Nutr.*2011;58(9):492-496.
4. Álvarez D., Sánchez J, Gómez G, Tarqui C. Sobrepeso y Obesidad: Prevalencia y Determinantes Sociales del Exceso de Peso en la Población Peruana (2009-2010). *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2012;29 (3): 303 - 313
5. Integración Instituto de Análisis y Comunicación.2016. Más peruanos con sobrepeso y obesidad cada año, visto 15/08/16, Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/315791312/integracion-mas-peruanos-con-sobrepeso-y-obesidad-cada-ano>.
6. Tan L, Zhu H, He H, Wu K, Li J, Chen X, *et al.* Replication of 6 Obesity Genes in a Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies from Diverse Ancestries. *PLoS One*. 2014; 30;9(5):e96149.
7. Wang Y, Beydoun M, Liang L, Caballero B and Kumanyika S. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression

- and cost of the US obesity epidemic. *Obesity* (Silver Spring). 2008; 16(10):2323-2330.
8. Abelson P and Kennedy D. The Obesity Epidemic. *Science*. 2004; 4;304(5676):1413.
 9. Dixon J. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 25;316(2):104-108
 10. Liu C, Mou S and Cai Y. FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS One*. 2013; 22;8(11).
 11. Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, Suzuki H, Yasuda K, Kudo H, *et al*. Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295(2):207-222
 12. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en américa latina y el caribe 2013. *Hambre en América Latina y el Caribe: acercándose a los Objetivos del Milenio*. FAO 2014.
 13. Fawcett A and Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet*. 2010 ;26(6):266-274.
 14. Scuteri A, Sanna S, Chen W, Uda M, Albai G, Strait J, *et al*. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3:e115.

15. Ulrike P, Kari E, Praveen S, Steve B, Jeff H, Shuo J, *et al.* A Systematic Mapping Approach of 16q12.2/FTO and BMI in More Than 20,000 African Americans Narrows in on the Underlying Functional Variation: Results from the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Study. PLoS Genet. 2013;9(1):e1003171.
16. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel J, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L *et al.* The Human Obesity Gen-Map: The 2005 Update. Obesity (Silver Spring). 2006;14(4):529-644.
17. Frayling T, Timpson N, Weedon M, Zeggini E, Freathy R, Lindgren C, *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;11;316(5826):889-894.
18. Cecil J, Tavendale R, Watt P, Hetherington M and Palmer C. An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. N Engl J Med 2008; 359: 2558-2566.
19. Zhang G, Karns R, Smolej N, Sun G, Cheng H, Missoni S, *et al.* Common SNPs in FTO gene are associated with obesity related anthropometric traits in an island population from the eastern Adriatic coast of Croatia. PLoS One 2010; 5:e10375.
20. Base de datos de SNPedia. rs17817449, visto 19/04/16. Disponible en: <http://snpedia.com/index.php/Rs17817449>.

21. Hubacek J, Pikhart H, Peasey A and Bobak M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study. *Physiol Res*. 2011;60(1):175-183.
22. Tan J, Dorajoo R, Seielstad M, Ling S, Twee-Hee R, Seng K, *et al*. FTO Variants Are Associated With Obesity in the Chinese and Malay Populations in Singapore. *Diabetes*. 2008;57(10):2851-2857.
23. Jacobson JA, Schiöth HB and Fredriksson R. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO. *Obes Rev*. 2012 ; 13(12):1096-1109.
24. Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, *et al*. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2011; 7(12):885-887.
25. Loos RJ and Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol.*, 2014, 10(1):51-61
26. Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, *et al*. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet.*, 2010, 42:1086-1092.
27. Karra E, O'Daly O, Choudhury A, Yousseif A, Millership S, Neary M, *et al*. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest.*, 2013, 123(8): 3539-3551
28. Hernández-Rodríguez A, Trejo F. Estudio Genético Poblacional de Frecuencias Alélicas para 15 marcadores STR presentes en la

Población del Estado de Zacatecas Aplicado a la Práctica Forense.
iMedPub Journals. 2014; 10(1):1-24

29. IPGRI y Cornell University. 2004. Análisis de la diversidad genética utilizando datos de marcadores moleculares: Módulo de aprendizaje. Conceptos básicos de genética de poblaciones, visto 15/11/16. Disponible en: https://biologiamyblog.files.wordpress.com/2010/03/ii-gen_tica_de_poblaciones1.pdf
30. Camacho-Sandoval J. Investigación, poblaciones y muestra. Acta méd. Costarric 2007; 49(1):11,12.
31. Salazar A, Sandoval A, Armendáriz J. Biología molecular fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud. [libro electrónico]. 2da edición, Replicación, México: McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. 2013 (consultado 12/11/16).
32. Universidad Autónoma de Nayarit. Principios de la herencia. Tema II: características genéticas, visto 15/11/16. Disponible en: <https://sites.google.com/site/biologiatic2015uan/home/caracteristicas/caracteristicas>.
33. Genetics home referen. National Library of medicine, visto 15/11/16. Disponible en: https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/dna_
34. Cañon J. Glosario de términos y conceptos genéticos. Universidad Complutense, 2013: 1-7.

35. Genética mendeliana, visto 15/11/16. Disponible en: http://www.edu.xunta.gal/centros/iesriocabe/system/files/u1/T_206_Gen__tica_Mendeliana.pdf.
36. Luengo L. La herencia genética. Biología y geología, [libro electrónico]. España: Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, 2009 (consultado 15/11/16).
37. DNA BASER sequence assembly software. SNP definition, visto 12/11/16. Disponible en: <http://www.dnabaser.com/articles/SNP/SNP-single-nucleotide-polymorphism.html>.
38. Knud C. Genética de poblaciones [libro electrónico]. 2da edición, División de Genética Animal, Copenhagen, Dinamarca. Marzo 2011. (consultado 21/04/16).
39. Lessa E. Guía de estudio de genética de poblaciones. [libro electrónico]. 1ra edición, Laboratorio de Evolución, Fac. de Ciencias . Montevideo, Uruguay 2004. (Consultado 21/04/16).
40. Villanueva R. Derecho a la salud, perspectiva de género y multiculturalismo [libro electrónico]. 1ra edición, Lima: Palestra Editores. 2009 (consultado 21/04/16)
41. Blakemore A and Frogue I. Is Obesity Our Genetic Legacy?. J Clinical Endocrinol Metab., 2008;93(11 Suppl 1):S51-56.
42. Choquet H and Meyre D. Genetics of Obesity: What have we learned?. Curr Genomics, 2011;12(3):169-179.

43. Oltehua O. Caracterización del gen fatso (FTO) en jóvenes veracruzanos con sobrepeso u obesidad, [Tesis pregrado]. Universidad Veracruzana. Fac. de Biología, Laboratorio de toxicología.2012.
44. Bastarrachea R, Cole A and Comuzzie G. Genomics of body weight regulation: unraveling the molecular mechanisms predisposing to obesity. *Med Clin (Barc)*, 2004; 123:104-317.
45. Bastarrachea R, Fuenmayor R, Brajkovich I y Comuzzie A. Entendiendo las causas de la obesidad a través de la biología celular del adipocito. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.*, 2005; 3 (3): 20-29.
46. Apalasamy D and Zahurin M. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum Genet.*, 2015;134: 361.
47. Orozco L, Martínez A, Barajas O y Francisco M. Genómica de las enfermedades metabólicas. *Rev. Digital universitaria UNAM* 2014, visto 15/05/16, Disponible en: Visto <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num6/art44/>
48. Mutch D and Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet.*, 2006; 2(12): e188.
49. Zhao J, Bradfield J, Li M, Wang K, Zhang H, Kim C, et al. The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:2254-2257.

50. National Center for Biotechnology Information. Visto 09/04/16, Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
51. Olza J. Análisis de polimorfismos de genes asociados al síndrome metabólico en niños obesos, [Tesis Doctoral] Universidad de Granada. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. 2011.
52. Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski K, Stephansson O, Jacobsson J., Olszewska A, *et al.* The Obesity Gene, FTO, Is of Ancient Origin, Up-Regulated during Food Deprivation and Expressed in Neurons of Feeding-Related Nuclei of the Brain. *Endocrinol.*,2008;149(5):2062-2071
53. Peters T, Ausmeier, K and Ruther U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm Genome.*, 1999; 10(10):983-986.
54. Kring SI, Holst C, Zimmermann E, Jess T, Berentzen T, Toubro S, *et al.* FTO gene associated fatness in relation to body fat distribution and metabolic traits throughout a broad range of fatness. *PLoS One.* 2008;13;3(8):e2958.
55. Moleres A. Influencia de alteraciones genéticas y epigenéticas sobre la obesidad y la pérdida de peso en niños y adolescentes españoles, [Tesis Doctoral]. Universidad de Navarra. Facultad de Farmacia - Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. 2012
56. Quiles L. Influencia de la dieta vegetariana higienista en los niveles de lípidos en plasma, parámetros antropométricos y de composición

corporal. Modulación del efecto por variaciones genéticas, [Tesis Doctoral]. Universidad de Valencia. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina General. 2012.

57. Nock N, Plummer S, Thompson Ch, Casey G and Li L. FTO polymorphisms are associated with adult body mass index (BMI) and colorectal adenomas in African-Americans. *Carcinogenesis* 2011; 32 (5):748–756.
58. Kaklamani V, Yi N, Sadim M, Siziopikou K, Zhang K, Xu Y, *et al.* The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk. *BMC Med Genet.*, 2011; 13;12:52.
59. Pausova Z, Syme C, Abrahamowicz M, Xiao Y, Leonard GT, Perron M, *et al.* A common variant of the FTO gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. *Circ Cardiovasc Genet.*, 2009; 2(3):260-269.
60. Peralta J. Identificación de marcadores genéticos asociados a la obesidad infantil en México, [Tesis de Maestría]. Instituto Politécnico Nacional - Escuela Nacional De Medicina y Homeopatía - Sección de Estudios de Posgrado e Investigación - Programa Institucional en Biomedicina Molecular. 2010.
61. Gerken T, Girard C, Tung L, Webby C, Saudek V, Hewitson K, *et al.* The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate–Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science*. 2007; 30;318(5855):1469-1472.

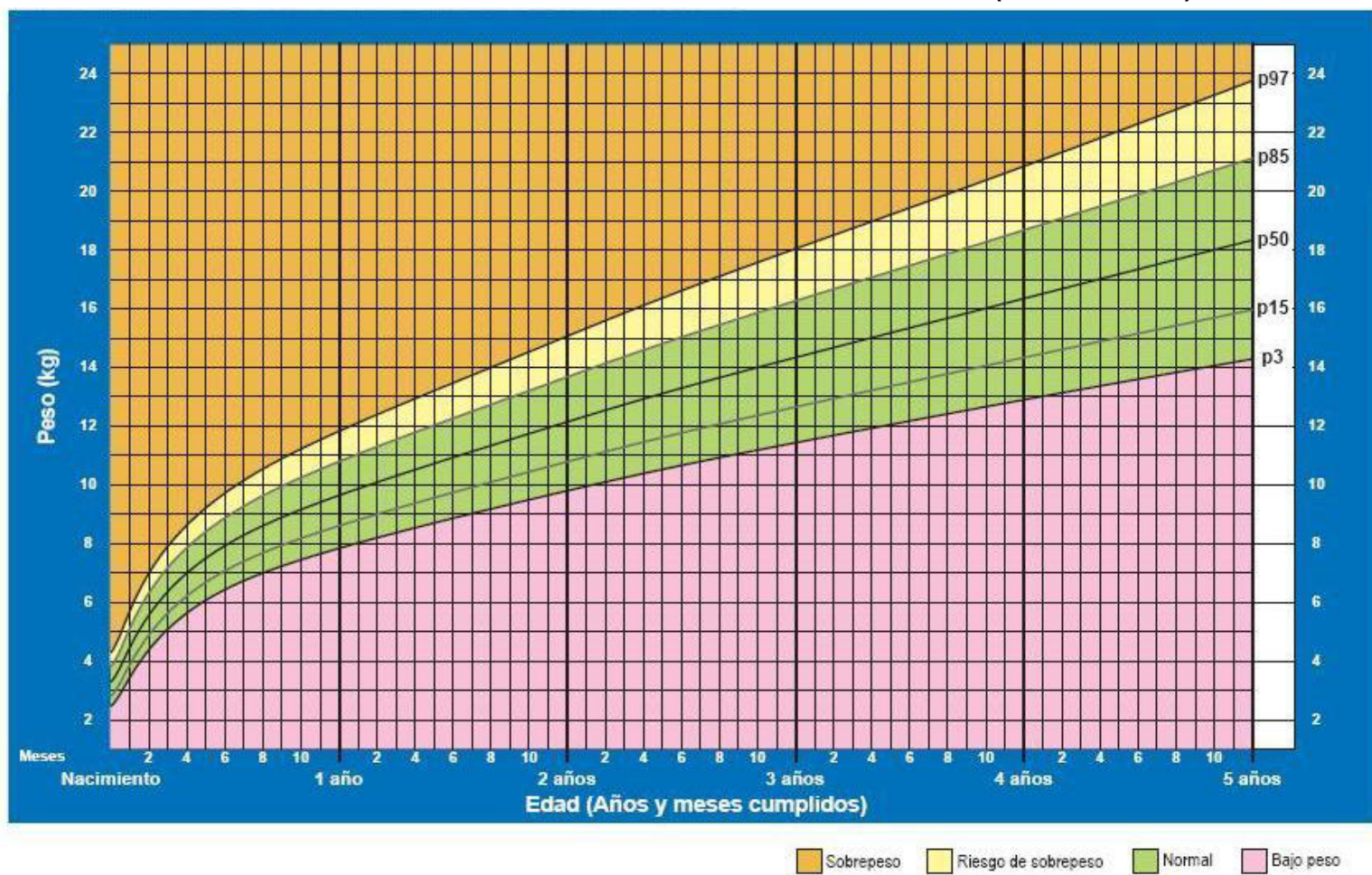
62. Wu Q, Saunders RA, Szkudlarek-Mikho M, Serna Ide L and Chin KV. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 22;401(3):390-395.
63. Miller SA, Dykes D and Polesky HF. A simple salting out procedure for exactin DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 11; 16(3): 1215.
64. Sandoval JR, Salazar GA, Acosta O, Castillo HW, Fujita R, et al. Tracing the genomic ancestry of peruvian reveals a major legacy of pre-columbian ancestors. *J Hum Genet.* 2013; 58(9):627-634.
65. Scott R, Bailey M, Moran C, Wilson R, Fuku N, *et al.* FTO genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(12):1339-1343.
66. Knud C. *Genética de poblaciones* [libro electrónico]. 2da edición, División de Genética Animal, Copenhagen, Dinamarca. Marzo 2011. (consultado 21/04/16).
67. Lessa E. *Guía de estudio de genética de poblaciones.* [libro electrónico]. 1ra edición, Laboratorio de Evolución, Fac. de Ciencias . Montevideo, Uruguay 2004. (Consultado 21/04/16).
68. Villanueva R. *Derecho a la salud, perspectiva de género y multiculturalismo* [libro electrónico]. 1ra edición, Lima: Palestra Editores. 2009 (consultado 21/04/16)

69. Proyecto 1000 genomas, visto 07/04/16. Disponible en: <http://browser.1000genomes.org>
70. Orozco A, Muñoz A, Velásquez C, Uscátegui R, Parra M, *et al.* Variant in CAPN10 gene and environmental factors show evidence of association with excess weight among young people in a Colombian population. *Biomedica*. 2014; 34(4):546-555.
71. Zermeño J, Astocondor J, Valle J, Padilla G, Orozco C, *et al.* Association of the FTO gene SNP rs17817449 with body fat distribution in Mexican women. *Genet Mol Res.*, 2014; 13(4):8561-8567.
72. Prakash J, Srivastava N, Awasthi S, Agarwal C, Natu S, *et al.* Association of FTO rs17817449 SNP with obesity and associated physiological parameters in a north Indian population. *Ann Hum Biol.*, 2011 ;38(6):760-763.
73. Price A, Li W and Zhao H. FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Med Genet*. 2008; 24;9:4.
74. Lombard Z, Crowther N, Van der Merwe L, Pitamber P, Norris SA and Ramsay M. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: a genetic association Study. *BMJ Open*. 2012; 2(3).
75. Pajuelo J, Huerta D, Acosta O., Sánchez G y Torres L. Polimorfismo en el gen FTO y su asociación con indicadores bioquímicos, riesgo

cardiovascular y obesidad infantil. Jornadas San Fernandinas, facultad de Medicina – UNMSM 2013.

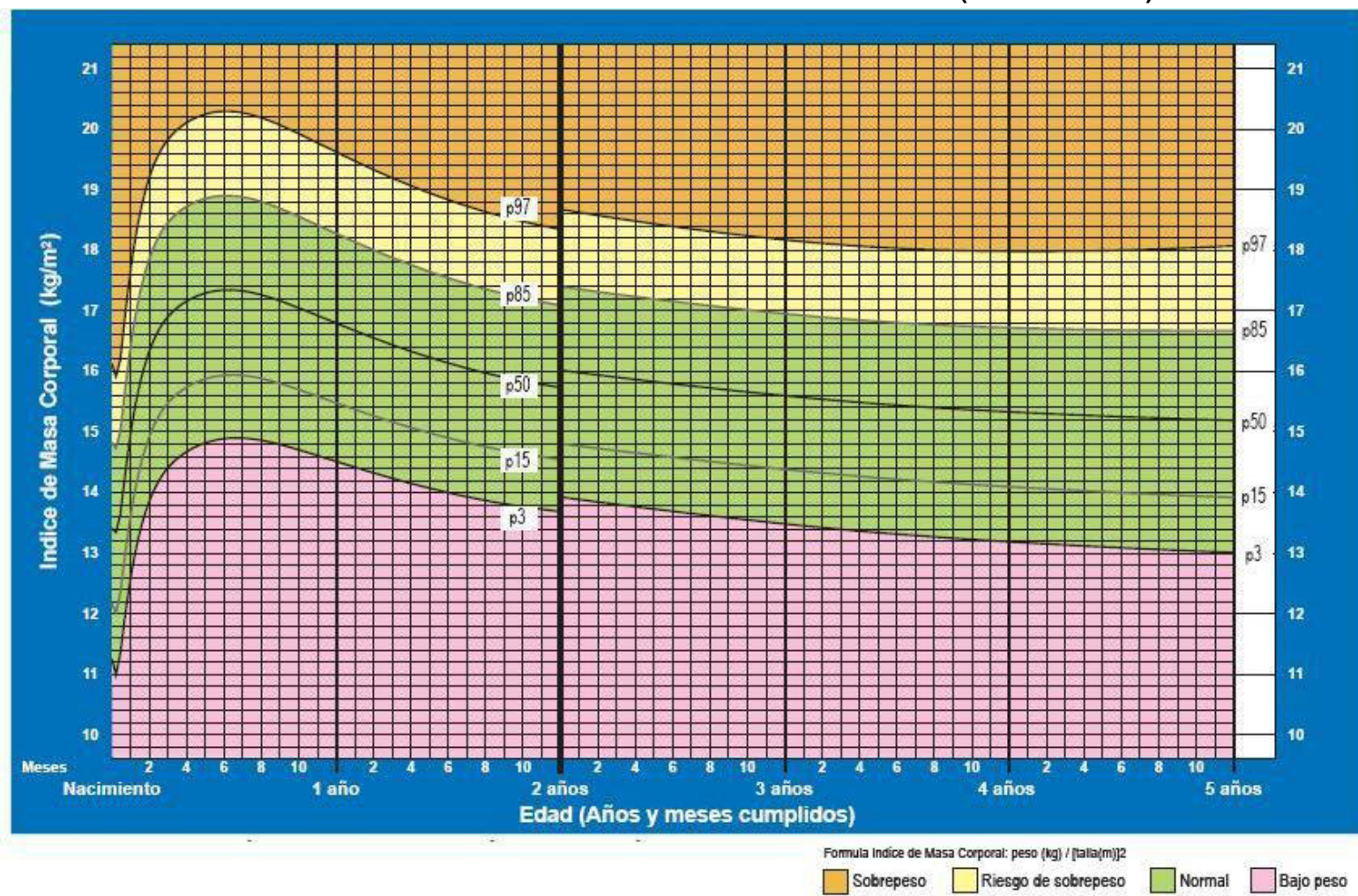
76. Reyes M. Relación de las frecuencias de polimorfismo de nucleótido sencillo en los genes FTO(rs9939609), MC4R(rs17782313) y TMEM18(rs6548238) con un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso en escolares del municipio de Querétaro, [Tesis de Maestría]. Universidad Autónoma de Querétaro - Maestría en investigación Médica Línea terminal: Biomedicina, México. 2014.

X. ANEXOS
ANEXO N° 1: TABLA DE PESO PARA LA EDAD - NIÑOS (RN a 5 años)



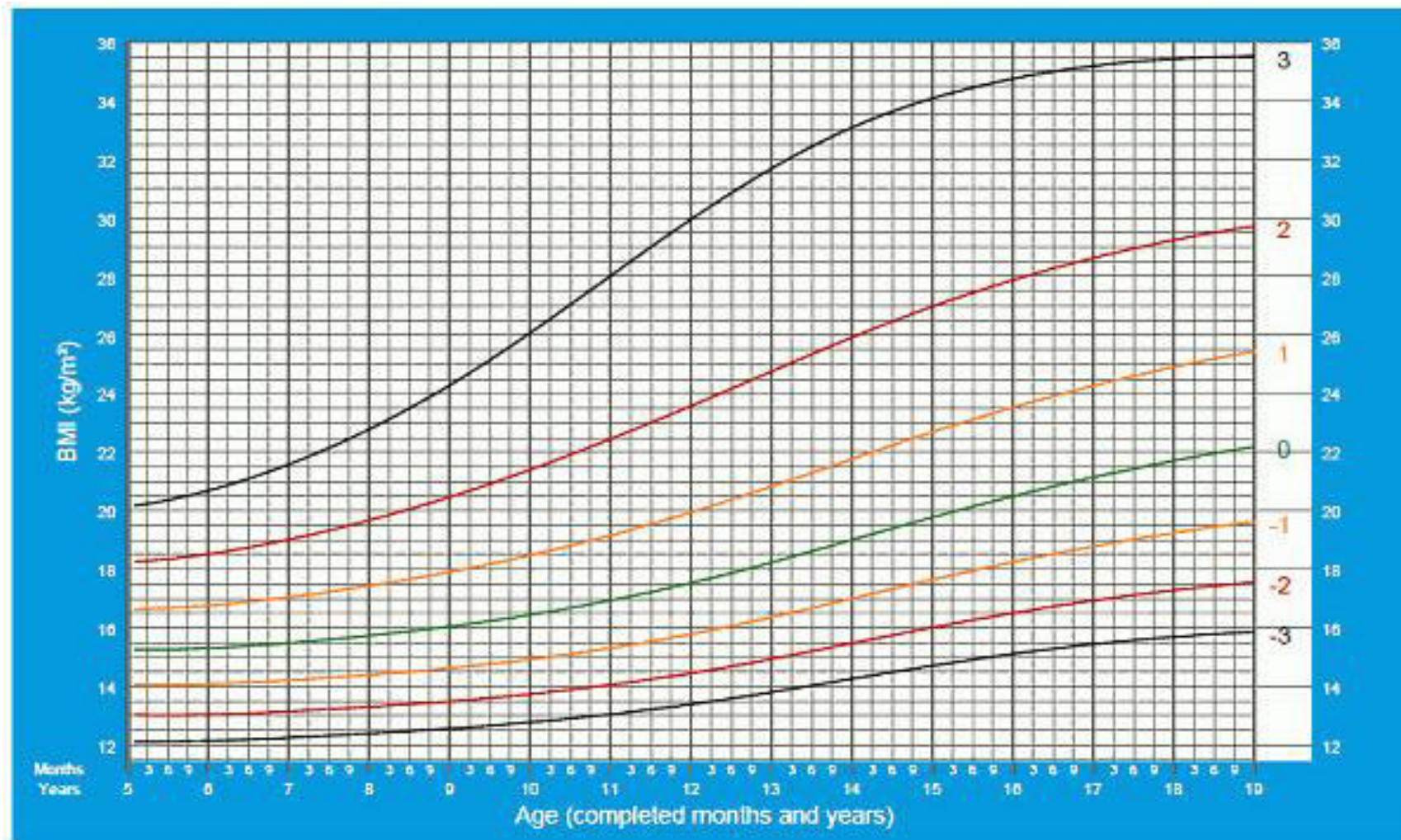
Fuente: Patrones de crecimiento infantil de la OMS¹

ANEXO N° 2: TABLA DE IMC PARA LA EDAD - NIÑOS (RN a 5 años)



Fuente: Patrones de crecimiento infantil de la OMS¹

ANEXO N° 3: TABLA DE IMC PARA LA EDAD - NIÑOS (5 a 19 años)



Fuente: Patrones de crecimiento infantil de la OMS¹.

ANEXO N° 4: MATERIALES, REACTIVOS Y OTROS

1. MATERIALES

Materiales de vidrio:

- Probetas Pyrex
- Matraces Pyrex
- Beakers Pyrex
- Fiolas Pyrex
- Pipetas Pyrex

Materiales de plástico:

- Tubos Eppendorf
- Tips
- Guantes de nitrilo

Material para hisopado bucal, marca Whatman.

2. REACTIVOS:

- Buffer tris borato EDTA (TBE) (Thermo Scientific)
- Flourescent dye reagent (GeneOn).
- Geles de agarosa (Promega).
- Azul de bromofenol (GeneOn).
- Xilencianol (GeneOn).
- Marcadores de peso molecular (KAPA™ Universal Ladder).
- Agua grado biología molecular (Thermo Scientific).
- Genomic DNA purification kit (Thermo Scientific)
- Deoxinucleótidos (Thermo Scientific): dATP, dCTP, dGTP, dTTP
- Primers (IDT):
 - Primer F: 5'-CGGTGAAGAGGAGGAGATTG-3'
 - Primer R: 5'-CATCTCTGCCCCAGTTTCTC-3'
- Enzima Taq polimerasa + Buffer + MgCl₂ (Thermo scientific)
- Enzima de restricción Cail (AlwNI) + Buffer Tango (Thermo Scientific)

3. EQUIPOS

- **TERMOCICLADOR**

- Modelo Veriti, marca Applied Biosystems, USA.

- **INCUBADORA**

- Modelo Biobase, marca Biobase, rango de trabajo: 20 – 100°C

- **MICROCENTRIFUGA**

- Modelo C883E, marca PoerSpin TM BX, rango de trabajo: hasta 10000 rpm.

- **CÁMARAS ELECTROFORÉTICAS HORIZONTAL**

- Modelo MSMINIDUO, marca Cleaver scientific.

- **FUENTE DE PODER**

- Modelo MP-2000P, marca Cleaver scientific, rango de trabajo: hasta 2000 v.

- **BALANZA ANALÍTICA:**

- Modelo ABT220- 4M, marca KERN, sensibilidad: e=1ug y d= 0.1mg, rango de trabajo 10ug-220g.

Anexo N° 5: FIGURA N°3

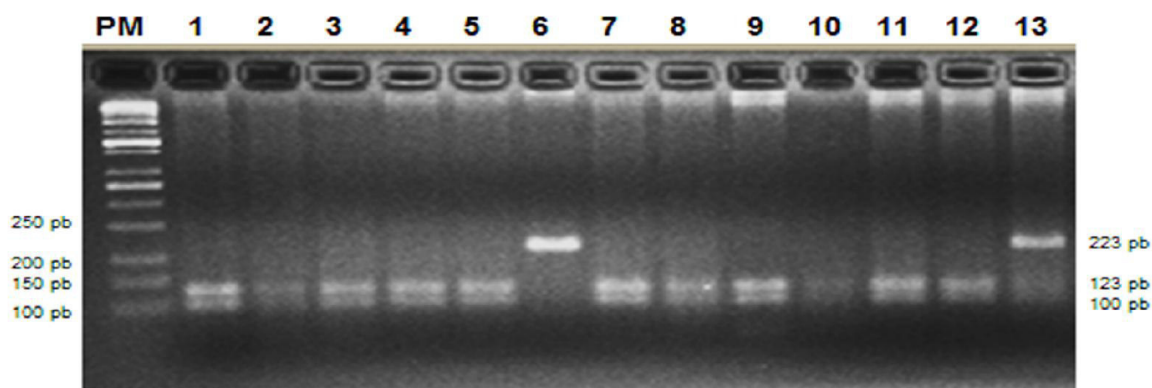
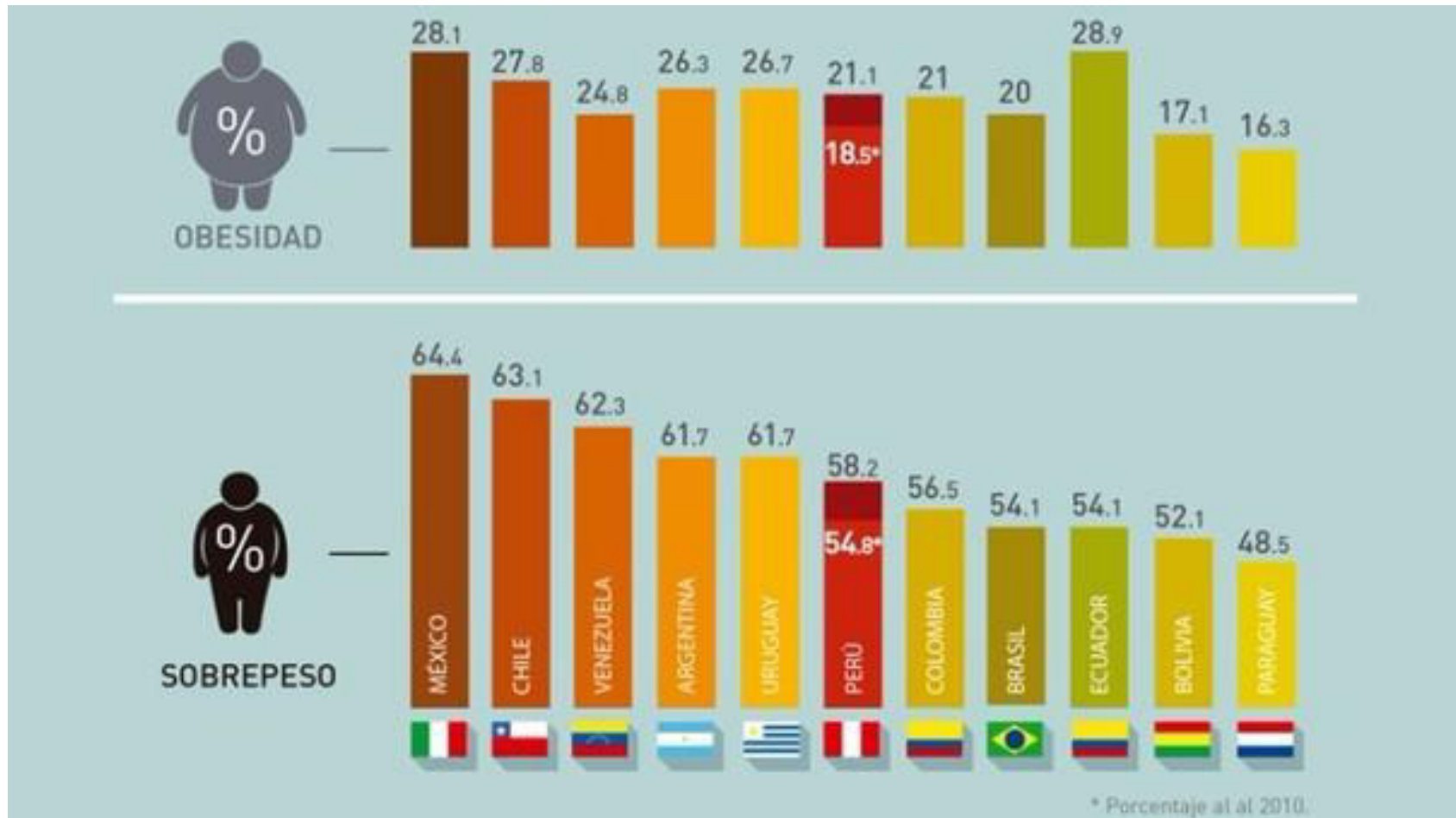


Figura N°3. Gel de agarosa teñido con reactivo Fluorescent dye, mostrando las bandas correspondientes a los tres genotipos para el SNP rs 17817449 en el gen asociado a obesidad y masa grasa - FTO, carril 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11 y 12: homocigoto T/T (123 y 100 pb); carril 6: genotipo G/G (223 pb); carril 13: heterocigoto G/T (223, 123 y 100 pb). Nota: PM: marcador de peso molecular KAPA™ Universal Ladder, pb: pares de bases.

ANEXO N°6: GRÁFICO N° 1

GRÁFICO N° 1: Obesidad en América Latina (2014)



Fuente: Tomado de Integración Instituto de Análisis y Comunicación. Más peruanos con sobrepeso y obesidad cada año. Informe sector salud 2016⁵.